

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 401/00, A61K 31/59		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/16745 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. April 1999 (08.04.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/06159		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmelde datum: 29. September 1998 (29.09.98)		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 197 44 127.0 1. Oktober 1997 (01.10.97) DE			
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): STEINMEYER, Andreas [DE/DE]; Seeburger Strasse 6, D-13581 Berlin (DE). NEEF, Günter [DE/DE]; Markgraf-Albrecht-Strasse 4, D-10711 Berlin (DE). KIRSCH, Gerald [DE/DE]; Liciusstrasse 6b, D-14199 Berlin (DE). SCHWARZ, Katica [DE/DE]; Kaiser-Friedrich-Strasse 1, D-10585 Berlin (DE). WIESINGER, Herbert [DE/DE]; Luitpoldstrasse 36, D-10781 Berlin (DE). HABEREY, Martin [DE/DE]; Steinstrasse 1, D-12169 Berlin (DE). FÄHNRICH, Marianne [DE/DE]; Letteallee 48, D-13409 Berlin (DE). LANGER, Gernot [DE/DE]; Wilhelmshavener Strasse 63, D-10551 Berlin (DE).			
(54) Title: NOVEL VITAMIN D DERIVATIVES WITH CYCLOPROPYL RINGS IN THE LATERAL CHAINS, A METHOD AND INTERMEDIATE PRODUCTS FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THE UTILIZATION THEREOF FOR PRODUCING MEDICAMENTS			
(54) Bezeichnung: NEUE VITAMIN D-DERivate MIT CYCLOPROPYLRINGEN IN DEN SEITENKETTEN, VERFAHREN UND ZWISCHENPRODUKTE ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE IHRE VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to novel vitamin D derivatives of general formula (I), a method for the production thereof, intermediate products of the method and the utilization of vitamin D derivatives for producing medicaments.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Die Erfindung betrifft neue Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel (I), Verfahren zur ihrer Herstellung, Zwischenprodukte des Verfahrens sowie die Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.</p>			

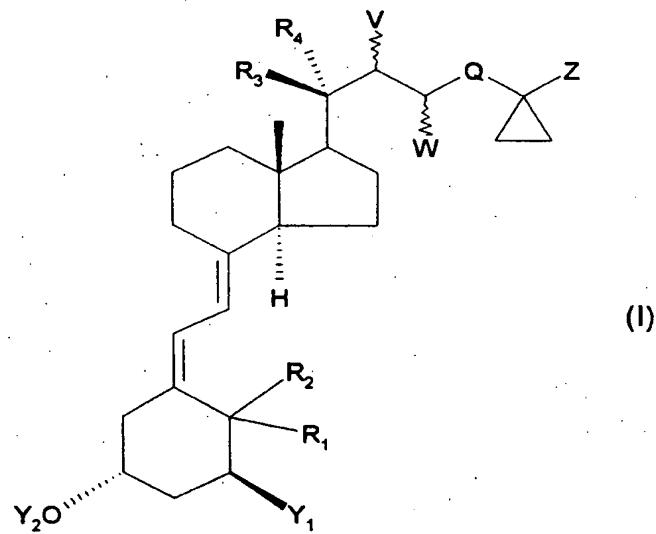
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Canada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

**Neue Vitamin D-Derivate mit Cyclopropylringen in den Seitenketten,
Verfahren und Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung
sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln**

5 Die Erfundung betrifft neue Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I



Verfahren zur ihrer Herstellung, Zwischenprodukte des Verfahrens sowie die Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

Stand der Technik

10 Die natürlichen Vitamine D₂ und D₃ sind an sich biologisch inaktiv und werden erst nach Hydroxylierung am C-Atom 25 in der Leber und am C-Atom 1 in der

Niere in biologisch aktive Metaboliten [1α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ (Calcitriol) bzw. -D₂] umgewandelt. Die Wirkung der aktiven Metaboliten besteht in der Regulation der Calcium- und Phosphatkonzentration im Serum; sie wirken einem Absinken der Calciumkonzentration im Serum entgegen, indem sie die Calciumabsorption 5 im Darm erhöhen und unter bestimmten Umständen die Calciummobilisation aus dem Knochen fördern. Figur 1 zeigt bekannte Vitamin D-Derivate zusammen mit dem gebräuchlichen Nummerierungsschema.

Neben ihrer ausgeprägten Wirkung auf den Calcium- und Phosphatkonzentrationen besitzen die aktiven Metaboliten von Vitamin D₂ und D₃ und seine synthetischen 10 Abkömmlinge eine proliferationshemmende und differenzierungsstimulierende Wirkung auf Tumorzellen und normale Zellen, wie zum Beispiel Hautzellen. Weiterhin wurde eine ausgeprägte Wirkung auf Zellen des Immunsystems (Hemmung der Proliferation und Interleukin 2-Synthese von Lymphozyten, Steigerung der Cytotoxizität und Phagocytose in vitro von Monocyten) gefunden, 15 die sich in einer immunmodulatorischen Wirkung äußert, schließlich wird infolge einer fördernden Wirkung auf knochenbildende Zellen eine vermehrte Knochenbildung bei normalen und osteoporotischen Ratten gefunden [R. Bouillon et al. "Short term course of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stimulates osteoblasts but not osteoclasts", *Calc. Tissue Int.* **49**, 168 (1991)].

20 Alle Wirkungen werden durch Bindung an den Vitamin D-Rezeptor vermittelt. Infolge der Bindung wird die Aktivität von spezifischen Genen reguliert.

Bei Anwendung der biologisch aktiven Metaboliten von Vitamin D₂ und D₃ wird eine toxische Wirkung auf den Calciumstoffwechsel hervorgerufen (Hypercalcämie).

25 Durch strukturelle Manipulationen der Seitenkette können therapeutisch nutzbare Wirkqualitäten von der unerwünschten hypercalcämischen Aktivität abgetrennt werden. Eine geeignete Strukturvariante ist die Einführung von 24-Hydroxy-Derivaten.

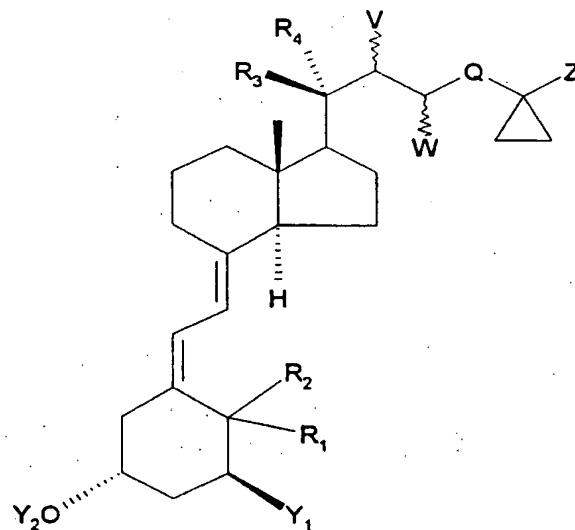
In 24-Stellung hydroxylierte 1α -Cholecalciferole gehen bereits aus der 30 DE 25 26 981 hervor. Sie besitzen eine geringere Toxizität als das entsprechende nicht-hydroxylierte 1α -Cholecalciferol. Darüberhinaus sind 24-Hydroxy-Derivate in folgenden Patentanmeldungen beschrieben: DE 39 33 034, DE 40 03 854, DE 40 34 730, EP 0 421 561, EP 0 441 467, WO 87/00834, WO 91/12238.

Schließlich werden in der WO 94/07853 an C-24 hydroxylierte 25-Carbonsäure-Derivate von Calcitriol beschrieben, die ein günstigeres Wirkspektrum als Calcitriol aufweisen. Entsprechendes gilt auch für neue Vitamin D-Derivate mit Substituenten an C-25 (WO 97/00242). Während die Fähigkeit zur Auslösung einer Hypercalcämie deutlich abgeschwächt ist, bleiben die proliferationshemmenden und differenzierungsstimulierenden Wirkungen erhalten. In der Regel führt die Einführung der 24-Hydroxylgruppe jedoch zur metabolischen Destabilisierung der Derivate, insbesondere wenn sich in der Nachbarstellung ein Cyclopropylring befindet. Aus diesem Grunde sind diese Verbindungen nur bedingt zur systemischen Applikation geeignet.

Es besteht daher Bedarf an neuen Vitamin D-Derivaten, die ein ähnlich günstiges Wirkspektrum, wie die im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen (insbesondere WO 94/07853 und WO 97/00242) aufweisen, aber durch eine höhere metabolische Stabilität besser zur systemischen Applikation geeignet sind.

Der vorliegenden Patentanmeldung liegt daher die Aufgabe zugrunde, derartige Vitamin D-Derivate zur Verfügung zu stellen. Die Lösung dieser Aufgabe erfolgt durch die in den Patentansprüchen offenbarten Verbindungen.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I,



worin

Y₁ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Gruppe -O(CO)R₈, worin

5 R₈ ein aliphatischer oder aromatischer Rest mit 1 bis 12C-Atomen ist,

Y₂ ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe -(CO)R₉, worin

R₉ ein aliphatischer oder aromatischer Rest mit 1 bis 12 C-Atomen ist,

10 R₁ und R₂ je ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine exocyclische Methylengruppe,

15 R₃ und R₄ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Chlor- oder Fluoratom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gemeinsam eine Methylengruppe oder gemeinsam mit dem quartären Kohlenstoffatom 20 einen 3-7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring,

V und W zusammen eine E-Doppelbindung oder V eine Hydroxylgruppe und W ein Wasserstoffatom,

20 Q eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffeinheit mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die an beliebigen Positionen α - oder β -Hydroxylgruppen, die ihrerseits verethert oder verestert sein können, die Ketogruppen, Aminogruppen oder Halogenatome aufweisen kann,

25 Z einen gerad- oder verzweigtkettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, der an beliebigen Positionen Ketogruppen, α - oder β -Hydroxylgruppen, welche ihrerseits verethert oder verestert sein können, der Aminogruppen, Fluor-, Chlor-, Bromatome aufweisen kann,

bedeuten.

Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, Zwischenprodukte des Herstellungsverfahrens sowie die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

5 Besonders vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche.

Bevorzugt stehen die Reste R_1 und R_2 für Wasserstoffatome.

Für R_3 und R_4 gelten die folgenden bevorzugten Kombinationen: $R_3 = H$, $R_4 =$

Methyl oder $R_3 = Methyl$, $R_4 = H$; $R_3 = F$, $R_4 = Methyl$ oder $R_3 = Methyl$, $R_4 = F$; R_3 , $R_4 =$

10 Methyl; R_3 und R_4 bilden zusammen eine Methylengruppe oder gemeinsam mit dem tertiären Kohlenstoffatom 20 einen Cyclopropylring.

Die optionalen Reste R_8 und R_9 sind organische Gruppen mit 1 bis 12 C-Atomen.

Diese Reste können gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, acyclisch, carbocyclisch oder heterocyclisch sein. Beispiele für die Reste R_8 und

15 R_9 sind Methyl-, Ethyl-, Propyl-, i-Propyl-, Butyl- oder Phenylgruppen. Möglich sind aber auch die Reste natürlich vorkommender Aminosäuren, wie z.B. $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-Ph$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)-CH_3$, $-CH_2SH$, $-CH_2-SCH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2-CO_2H$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_3-C(NH)NH_2$, aber auch die Reste der Aminosäuren Tryptophan, Tyrosin oder Histamin.

20 Die bevorzugten Reste leiten sich von C_1 - bis C_9 -, insbesondere C_2 - bis C_5 -Alkancarbonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure oder Pivaloysäure ab. Unter den aromatischen Gruppen sind die Phenylgruppe und substituierte Phenylgruppen bevorzugt.

25 Q ist eine eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffeinheit mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, z.B. $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_7-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$. Die in Q enthaltenen Kohlenstoffatome können an beliebigen Positionen Hydroxylgruppen aufweisen, z.B. $-CH(OH)-$, $-CH_2-CH(OH)-$, $-CH_2-CH_2-CH(OH)-$, $-CH(OH)-CH_2-$, $-CH(OH)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$.

30 Die Hydroxylgruppen können ihrerseits verestert oder verethert sein, z.B. $-CH(OCH_3)-$, $-CH_2-CH(OC_2H_5)-$, $-CH_2-CH(OCOCH_3)-CH_2-$, $CH_2-CH(OCOCH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(OCOC_4H_9)-CH_2-$. Die Gruppe Q kann auch Ketogruppen, Aminogruppen oder Halogenatome aufweisen, z.B. $-CO-$, $-CO-CH_2-$,

-CO-CH₂-CH₂-, -CH₂COCH₂-, -CH(Cl)-, -CH(Cl)-CH₂-, -CH₂-CH(Cl)-, -CH(NH₂)-, -CH(NH₂)-CH₂-, -CH(N(CH₃)₂)-, -CH(N(CH₃)₂)-CH₂-, -CH₂-CH(N(CH₃)₂)-CH₂-CH(N(CH₃)₂)-CH₂-, -CH(F)-, -CH(F)-CH₂-, -CH₂-CH(F)-CH₂.

Folgende Gruppen Q sind bevorzugt:

5 Q ist eine unsubstituierte, unverzweigte Alkyleneinheit mit 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatomen oder

Q ist eine Hydroxymethylengruppe (α - oder β -ständige Hydroxylgruppe) oder

Q = -CH(OH)-CH₂- oder -CH(OH)-CH₂-CH₂- (α - oder β -ständige Hydroxylgruppen).

10 Der Rest Y₁ steht bevorzugt für ein Wasserstoff-, ein Fluoratom oder eine Hydroxylgruppe.

Z ist ein gerad- oder verzweigtkettiger, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, z.B. -CH₃, -CH₂-CH₃, -(CH₂)₂-CH₃, -(CH₂)₃-CH₃, -(CH₂)₄-CH₃, -(CH₂)₅-CH₃, -(CH₂)₆-CH₃, -(CH₂)₇-CH₃, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-CH₃, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₃. Die in Z enthaltenen Kohlenstoffatome können an beliebigen Positionen Hydroxylgruppen aufweisen,

15 z.B. -CH(OH)-CH₃, -CH₂-CH(OH)-CH₃, -CH₂-CH(OH)-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₃, -CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₃, -CH₂-CH(OH)-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₃. Die Hydroxylgruppen können ihrerseits verestert oder verethert sein, z.B. -CH(OCH₃)-CH₃, -

20 CH₂-CH(OC₂H₅)-CH₃, -CH₂-CH(OCOCH₃)-CH₂-CH(OCOCH₃)-CH₂-CH₃, -CH₂-CH(OCOC₄H₉)-CH₂-CH₃. Die Gruppe Z kann auch Ketogruppen, Aminogruppen oder Halogenatome aufweisen, z.B. -CH₂COCH₂-CH₃, -CH₂-CH(Cl)-CH₃, -CH₂-CH(N(CH₃)₂)-CH₂-CH(N(CH₃)₂)-CH₂-CH₃, -CH₂-CH(F)-CH₂-CH₃.

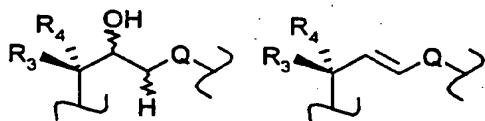
Folgende Gruppen Z sind bevorzugt:

25 Z ist eine 1-Oxoalkylgruppe mit 1-12-Kohlenstoffatomen,

Z ist eine Alkylgruppe mit 1-12 Kohlenstoffatomen,

Z ist eine Alkenylgruppe mit 1-12 Kohlenstoffatomen, bei der die Doppelbindung E- oder Z-Geometrie besitzen kann und an beliebigen Positionen der Seitenkette vorliegen kann.

Die Gruppen V und W bilden entweder zusammen eine *E*-Doppelbindung oder V ist eine Hydroxylgruppe und W ein Wasserstoffatom. Die beiden Möglichkeiten für das betreffende Strukturelement sind im Folgenden abgebildet:



5 Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind die folgenden Verbindungen ganz besonders bevorzugt:

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxoctyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

25 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

30 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

5 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

10 (5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

15 (5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoocetyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxoocetyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

20 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

25 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

35 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-

5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxoocetyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5 5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
10 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
15 5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
20 (5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
25 5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
30 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoocetyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
35 5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxoocetyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
5 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
10 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
20 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
30 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxoocetyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
35 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxoocetyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-

secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
5 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-24-methoxy-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-24-methoxy-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxopropyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxopropyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
15 dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
25 dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
35 dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxononyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxononyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxodecyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxodecyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Methyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Methyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Propyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Propyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Pentyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Pentyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Heptyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Heptyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

35 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-

tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Nonyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Nonyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-
5 tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Decyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Decyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Ethylen-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Ethylen-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
15 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
20 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Pentenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Pentenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
25 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
30 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
35 5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Nonenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Nonenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
5 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Decenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Decenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
10 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
15 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
20 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Pentenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Pentenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
25 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
30 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
35 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Nonenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
40 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Nonenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Decenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-

5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Decenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol.

5 Die erfindungsgemäßen Substanzen besitzen eine deutlich höhere metabolische Stabilität als die strukturell verwandten Verbindungen des Standes der Technik und eignen sich daher in besonderer Weise für systemische Applikationen.

10 Gegenüber den strukturell verwandten Verbindungen des Standes der Technik zeichnen sich einige der erfindungsgemäßen Substanzen ferner dadurch aus, daß sie eine stärkere Wirkung auf die Zelldifferenzierung zeigen, wobei die Wirkung auf den Calciumhaushalt nicht zunimmt. Andere der erfindungsgemäßen Substanzen dagegen weisen ein antagonistisches oder partialagonistisches Wirkprofil auf, das neue Anwendungen ermöglicht.

Bestimmung der biologischen Aktivität

15 Die Vitamin D-Aktivität der erfindungsgemäßen Substanzen wird mittels des Calcitriol-Rezeptortests bestimmt. Er wird unter Verwendung eines Proteinextraktes aus dem Darm von jungen Schweinen durchgeführt.

20 Rezeptorhaltiger Proteinextrakt wird mit ^3H -Calcitriol (5×10^{-10} mol/l) in einem Reaktionsvolumen von 0,270 ml in Abwesenheit und in Anwesenheit der Prüfsubstanzen für zwei Stunden bei 4°C in einem Teströhrchen inkubiert. Zur Trennung von freiem und rezeptorgebundenem Calcitriol wird eine Charcoal-Dextran-Absorption durchgeführt. Dazu werden 250 µl einer Charcoal-Dextran-Suspension jedem Teströhrchen zugeführt und bei 4°C für 20 Min. inkubiert. Anschließend werden die Proben bei 10 000 g 5 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wird dekantiert und nach 1stündiger Äquilibrierung in Picofluor 15

25 TM in einem β -Zähler gemessen.

Die mit verschiedenen Konzentrationen der Prüfsubstanz sowie der Referenzsubstanz (unmarkiertes Calcitriol) bei konstanter Konzentration der Bezugssubstanz (^3H -Calcitriol) erhaltenen Kompetitionskurven werden in Beziehung zueinander gesetzt und ein Kompetitionsfaktor (KF) ermittelt.

30 Er ist definiert als Quotient aus den Konzentrationen der jeweiligen Prüfsubstanz und der Referenzsubstanz, die für 50%ige Kompetition erforderlich sind:

KF= Konzentration Prüfsubstanz bei 50% Kompetition
Konzentration Referenzsubstanz bei 50% Kompetition

Den erfindungsgemäßen Verbindungen ist gemein, daß sie alle über eine beträchtliche Affinität zum Calcitriol-Rezeptor verfügen.

5 Zur Bestimmung der akuten hypercalcämischen Wirkung verschiedener Calcitriolderivate wird nachfolgend beschriebener Test durchgeführt:

Die Wirkung von Kontrolle (Lösungsgrundlage), Referenzsubstanz (1,25-Dihydroxyvitamin D₃ = Calcitriol) und Testsubstanz wird jeweils nach einmaliger subcutaner Applikation in Gruppen von 10 gesunden männlichen Ratten (140-

10 170 g) getestet. Die Ratten werden während der Versuchszeit in speziellen Käfigen zur Bestimmung der Exkretion von Wasser und Mineralstoffen gehalten. Der Harn wird in 2 Fraktionen (0-16 h und 16-22 h) gesammelt. Eine orale Calciumgabe (0.1 mM Calcium in 6,5% Alpha-Hydroxypropylcellulose, 5 ml/Tier) ersetzt zum Zeitpunkt 16 h die durch Futterentzug fehlende Calciumaufnahme. Zu

15 Versuchsende werden die Tiere durch Dekapitieren getötet und für die Bestimmung der Serum-Calciumwerte entblutet. Für die primäre Screen-Untersuchung *in vivo* wird eine einzelne Standarddosis (200 µg/kg) getestet. Für ausgewählte Substanzen wird das Ergebnis durch Erstellung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung abgesichert.

20 Eine hypercalcämische Wirkung zeigt sich in im Vergleich zur Kontrolle erhöhten Serum-Calciumspiegel-Werten.

Die Signifikanz auftretender Unterschiede zwischen Substanzgruppen und Kontrollen sowie zwischen Testsubstanz und Referenzsubstanz werden mit geeigneten statistischen Verfahren abgesichert. Das Ergebnis wird als

25 Dosisrelation DR (DR = Faktor Testsubstanzdosis/Referenzsubstanzdosis für vergleichbare Wirkungen) angegeben.

Die differenzierungsstimulierende Wirkung von Calcitriolanaloga wird ebenfalls quantitativ erfaßt.

Es ist literaturbekannt [Mangelsdorf, D.J. et al., *J. Cell. Biol.* **98**, 391 (1984)], daß 30 die Behandlung humaner Leukämiezellen (Promyelozytenzelllinie HL 60) *in vitro* mit Calcitriol die Differenzierung der Zellen zu Makrophagen induziert.

HL 60-Zellen werden in Gewebekulturmedium (RPMI 10% fetales Kälberserum) bei 37°C in einer Atmosphäre 5% CO₂ in Luft kultiviert.

Zur Substanztestung werden die Zellen abzentrifugiert und 2,0 x 10⁵ Zellen/ml in phenol-rotfreiem Gewebekulturmedium aufgenommen. Die Testsubstanzen 5 werden in Ethanol gelöst und mit Gewebekulturmedium ohne Phenolrot auf die gewünschte Konzentration verdünnt. Die Verdünnungsstufen werden mit der Zellsuspension in einem Verhältnis von 1:10 gemischt und je 100 µl dieser mit Substanz versetzten Zellsuspension in eine Vertiefung einer 96-Loch-Platte pipettiert. Zur Kontrolle wird eine Zellsuspension analog mit dem Lösungsmittel 10 versetzt.

Nach Inkubation über 96 Stunden bei 37°C in 5% CO₂ in Luft wird in jede 15 Vertiefung der 96-Loch-Platte zu der Zellsuspension 100 µl einer NBT-TPA-Lösung (Nitroblautetrazolium (NBT), Endkonzentration im Ansatz 1 mg/ml, Tetradecanoylphorbolmyristat-13-acetat (TPA); Endkonzentration im Ansatz 2 x 10⁻⁷ mol/l) pipettiert.

Durch Inkubation über 2 Stunden bei 37°C und 5% CO₂ in Luft wird infolge der intrazellulären Sauerstoffradikalfreisetzung, stimuliert durch TPA, in den zu Makrophagen differenzierten Zellen NBT zu unlöslichem Formazan reduziert.

Zur Beendigung der Reaktion werden die Vertiefungen der 96-Loch-Platte 20 abgesaugt und die Zellen durch Zugabe von Methanol am Plattenboden fixiert und nach Fixation getrocknet. Zur Lösung der gebildeten intrazellulären Formazankristalle werden in jede Vertiefung 100 µl Kaliumhydroxid (2 mol/l) und 100 µl Dimethylsulfoxid pipettiert und 1 Minute ultrabeschallt. Die Konzentration von Formazan wird spektralphotometrisch bei 650 nm gemessen.

25 Als Maß für die Differenzierungsinduktion der HL 60-Zellen zu Makrophagen gilt die Konzentration an gebildetem Formazan. Das Ergebnis wird als Dosisrelation (DR = Faktor Testsubstanzdosis/Referenzsubstanzdosis für vergleichbare halbmaximale Wirkungen) angegeben.

Zur Ermittlung der metabolischen Stabilität wird die Prüfsubstanz mit 30 Gewebehomogenat (aus Rattenleber) in Gegenwart von Puffersystemen inkubiert. Zeitabhängig wird der Abfall der Ausgangskonzentration verfolgt. Nach bestimmten Zeiten wird die Inkubation gestoppt und die unveränderte Prüfsubstanz aus dem Homogenat extrahiert (Diethylether), unter Stickstoff

eingedampft, über HPLC isoliert (Laufmittel: Acetonitril/Wasser) und mittels UV-Absorption detektiert.

Die Ergebnisse des Calcitriol-Rezeptortests sowie der Bestimmung der Dosisrelation der Differenzierungsinduktion von HL 60-Zellen und der 5 Dosisrelation für Hypercalcämie sowie die Halbwertszeit im Leberhomogenat sind nachfolgend zusammengefaßt:

Beispiele für Testverbindungen:

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **66**

10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **71**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **76**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-"

15 5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **126**

(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **127**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **131**

20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **136**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **168b**

25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **175b**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **182b**

30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **214a**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **214b**

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **221b**

35 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **226a**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **226b**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **231b**

5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Heptyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **236b**

[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **246b**

Vergleichsverbindungen:

10 Calcitriol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-26,27-Cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (Calcipotriol)

Verbindung	KF	DR HL 60	DR Ca	T1/2 (min)
66	10	0,5	30	110
71	9	1,7	100	120
76	7	19	>100	>120
81	40	9	>>300	>120
126	5	0,5	20	120
127	30	4	>100	120
131	10	0,2	30	120
132	20	2	>100	100
136	10	17	>100	>120
168b	3	7	>100	120
175b	1	3	>100	90
182b	2	18	>100	100

214a	3	1,5	>>1	80
214b	1	0,1	>1	100
221b	2	0,1	10	90
226a	4	2	>>1	80
226b	3	0,4	>5	100
231b	9	2	>100	75
236b	20	4	>>30	100
246b	10	2	>>10	100
Calcitriol	1	1	1	120
Calcipotriol	1	1	50	40

Die aufgeführten Verbindungen zeigen neben einer Affinität zum Vitamin D-Rezeptor, die der von Calcitriol vergleichbar ist, zum Teil eine ebenso vergleichbare oder bessere zelldifferenzierende Aktivität.

5 Die Induktion einer Hypercalcämie erfolgt dagegen durchweg erst bei sehr viel höheren Dosen als bei Calcitriol.

Die metabolische Stabilität der Verbindungen gleicht der von Calcitriol und ist deutlich höher als die des strukturell verwandten Calcipotriols.

Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen

10 Durch die verminderte Eigenschaft, eine Hypercalcämie auszulösen sowie die hohe metabolische Stabilität, eignen sich die erfindungsgemäßen Substanzen in besonderer Weise zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Erkrankungen, die durch eine Hyperproliferation und fehlende Zelldifferenzierung gekennzeichnet sind. Dazu zählen zum Beispiel hyperproliferative Erkrankungen 15 der Haut (Psoriasis, Pituriasis subia pilasis, Akne, Ichthyosis) und Pruritus sowie Tumorerkrankungen und Präkanzerosen (zum Beispiel Darmtumoren, Mammakarzinom, Lungentumoren, Prostatakarzinom, Leukämien, T-Zell-

Lymphome, Melanome, Batazell Larzin, Squamous Carcinoma, aktinische Keratosen, Cervixdysplasien, metastasierende Tumore jeglicher Art).

Auch zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die durch eine Störung des Gleichgewichts des Immunsystems gekennzeichnet sind, eignen sich die

5 erfindungsgemäßen Substanzen. Hierzu zählen Ekzeme und Erkrankungen des atopischen Formenkreises und entzündliche Erkrankungen (rheumatoide Arthritis,

Asthma) sowie Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel Multiple Sklerose, Diabetes mellitus Typ I, Myasthenia gravis, Lupus erythematoses, Sklerodermie, bullöse Hauterkrankungen (Pemphigus, Pemphigoid), weiterhin

10 Abstoßungsreaktionen bei autologen, allogenem oder xenogenen Transplantaten sowie AIDS. Bei all diesen Erkrankungen können die neuen Verbindung der allgemeinen Formel I vorteilhaft mit anderen immunsuppressiv wirksamen Stoffen wie Cyclosporin A, FK 506, Rapamycin und Anti-CD 4-Antikörpern kombiniert werden.

15 Ebenso sind die Substanzen geeignet zur Therapie von sekundärem Hyperparathyreoidismus und renaler Osteodystrophie infolge der Eigenschaft von Calcitriolen, die Parathormonsynthese zu senken.

Aufgrund der Präsenz des Vitamin D-Rezeptor in den insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse eignen sich die Substanzen durch Erhöhung der 20 Insulinsekretion zur Therapie des Diabetes mellitus Typ II.

Weiterhin wurde überraschenderweise gefunden, daß durch topische Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die Haut von Mäusen, Ratten und Meerschweinchen eine vermehrte Hautrötung und Zunahme der Epidermisdicke induziert werden kann. Die Zunahme der Hautrötung wird anhand der Erhöhung

25 des mit einem Farbmeßgerät quantifizierbaren Rotwertes der Hautoberfläche ermittelt. Der Rotwert ist nach dreimaliger Substanzapplikation (Dosis 0,003%) im Abstand von 24 Stunden typischerweise um das 1,5-fache erhöht. Die Zunahme der Epidermisdicke wird im histologischen Präparat quantifiziert. Sie ist typischerweise um das 2,5-fache erhöht. Die Anzahl der proliferierenden

30 Epidermiszellen (Zellen in der S-Phase des Zellzyklus) wird durchflußzytometrisch ermittelt und ist typischerweise um den Faktor 6 erhöht.

Diese Eigenschaften der erfindungsgemäßen Derivate in der Vitamin D-Reihe läßt sie zum therapeutischen Einsatz bei atrophischer Haut, wie sie bei

natürlicher Hautalterung infolge erhöhter Lichtexposition oder medikamentös induzierter Hautatrophie durch Behandlung mit Glucocorticoiden auftritt, geeignet erscheinen.

Darüber hinaus kann die Wundheilung durch topische Applikation mit den neuen 5 Verbindungen beschleunigt werden.

In Zellpopulationen des Haarfollikels, die entscheidend zum Haarwachstum bzw. der Haarzyklusregulation beitragen, konnten Vitamin D₃-Rezeptorproteine nachgewiesen werden [Stumpf, W. E. et al., *Cell Tissue Res.* **238**, 489 (1984); Milde, P. et al., *J. Invest. Dermatol.* **97**, 230 (1991)]. Außerdem zeigen in vitro-10 Befunde an isolierten Haarfollikelkeratinozyten einen proliferationsinhibierenden und differenzierungsstimulierenden Einfluß von 1,25-(OH)₂-D₃.

Aus klinischen Beobachtungen ist bekannt, daß die Vitamin D₃-resistente Rachitis häufig mit einer Alopezie einhergeht, die sich im frühen Kindesalter ausprägt. Experimentelle Befunde zeigen, daß die Vitamin D₃-Bindungsstelle des VDR bei 15 dieser Erkrankung mutiert, d. h. defekt ist [Kristjansson, K. et al., *J. Clin. Invest.* **92**, 12 (1993)]. Keratinozyten, die aus den Haarfollikeln dieser Patienten isoliert wurden, reagieren in vitro nicht auf die Zugabe von 1,25-(OH)₂-D₃ [Arase, S. et al., *J. Dermatol. Science* **2**, 353 1991)].

Aus diesen Befunden läßt sich eine entscheidende Rolle von 1,25-(OH)₂-D₃ auf 20 die Regulation des Haarwachstums ableiten.

Daher eignen sich diese Analoga besonders zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einem gestörten Haarwachstum einhergehen (androgenetische Alopezie, Alopezia areata/totalis, chemotherapie-induzierte Alopezie), oder zur Unterstützung des physiologischen Haarwachstums 25 ohne die Nebenwirkungen des Calcitriols (insbesondere Hypercalcämie) hervorzurufen.

Die senile und postmenopausale Osteoporose ist gekennzeichnet durch einen erhöhten Knochenumsatz mit einer insgesamt negativen Bilanz. Aufgrund des Knochenschwundes insbesondere von trabekulärem Knochen kommt es in verstärktem Maße zu Knochenbrüchen. Aufgrund der fördernden Wirkung von Calcitriol sowohl auf die Anzahl als auch die Syntheseleistung von knochenreubildenden Zellen (Osteoblasten) eignen sich die erfindungsgemäßen 30 Substanzen zur Therapie und Prophylaxe der senilen und postmenopausalen

Osteoporose (EP 0 634 173 A1), der steroidinduzierten Osteoporose sowie zur beschleunigten Einheilung von Gelenkplastiken ohne die Nebenwirkungen des Calcitriols (insbesondere Hypercalcämie) hervorzurufen. Für die Therapie der verschiedenen Formen der Osteoporose können sie vorteilhaft mit Estradiol oder 5 anderen Abkömmlingen des Östrogens kombiniert werden.

Schließlich konnte gezeigt werden, daß Calcitriol die Synthese eines Wuchsstoffes für Nervenzellen (nerve growth factor) steigert [M.S. Saporito et al. *Brain Res.* **633**, 189 (1994)]. Daher eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung von degenerativen Erkrankungen des 10 peripheren und zentralen Nervensystems, wie der Alzheimerschen Erkrankung und der amyotrophen Lateralsklerose.

Es wurde außerdem gefunden, daß bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel I in HL 60-Zellen überraschenderweise die Wirkung von Calcitriol antagonisieren (siehe auch WO 94/07853, WO 97/00242).

15 Solche Verbindungen können bei der Therapie von Hypercalcämien eingesetzt werden, wie zum Beispiel bei Hypervitaminose D oder Intoxikation mit Calcitriol und calcitriolartig wirksamen Substanzen, oder bei erhöhter extrarenaler Calcitriolsynthese bei granulomatösen Erkrankungen (Sarkoidose, Tuberkulose). Auch paraneoplastische Hypercalcämien (zum Beispiel bei osteolytischen 20 Metastasen und Tumoren mit erhöhter Synthese von Parathormon-related peptide) sowie bei Hypercalcämie bei Hyperparathyreoidismus.

Weiterhin sind Calcitriolantagonisten zur Fertilitätskontrolle einzusetzen. Im Reproduktionstrakt weiblicher und männlicher Tiere wird der Vitamin D-Rezeptor exprimiert. Es ist bekannt, daß die weibliche und männliche Fertilität Vitamin D-defizienter Tiere herabgesetzt ist. Durch kurzfristige Substitution von Calcitriol kann die Reproduktionsleistung erhöht werden. Daher sind Calcitriolantagonisten 25 in der Lage, die weibliche und männliche Fertilität zu beeinflussen.

Da Calcitriol unter bestimmten Bedingungen eine immunsuppressive Wirkung zeigt, sind Calcitriolrezeptorantagonisten auch als Immunstimulatien, z. B. bei 30 Infektabwehr-schwäche, einzusetzen.

Von Calcitriol ist bekannt, daß es das Haarwachstum modulieren kann. Calcitriolantagonisten können daher bei unerwünschtem Haarwachstum, z. B. beim Hirsutismus, therapeutische Verwendung finden.

Eine fördernde Rolle von Vitamin D auf die Bildung von arteriosklerotischen Plaques ist seit langem bekannt. In solchen Gefäßläsionen wird ein Calcitriol-reguliertes Protein, das Osteopontin, vermehrt gefunden, dem eine Rolle bei der Gefäßverkalkung zugeschrieben wird [R. Eisenstein et al. *Arch. Path.* **77**, 27

5 (1964), L.A. Fitzpatrick et al. *J. Clin. Invest.* **94**, 1597 (1994)]. Deshalb eignen sich Calcitriolantagonisten zur Therapie und Prophylaxe aller Erscheinungsformen der Arteriosklerose.

Schließlich eignen sich Calcitriolantagonisten infolge der Eigenschaft von Calcitriol, unspezifische Immunreaktionen von monocytären Zellen zu steigern,

10 zur Therapie von entzündlichen Erkrankungen insbesondere chronischer Natur, wie rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, und granulomatösen Erkrankungen wie Sarkoidose und anderen Fremdkörperreaktionen.

Für alle aufgezählten therapeutischen Anwendungen gilt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Lage sind, in den genannten

15 Krankheitsbildern eine therapeutische Wirkung zu erreichen, ohne die Nebenwirkungen des Calcitriols (insbesondere Hypercalcämie) hervorzurufen.

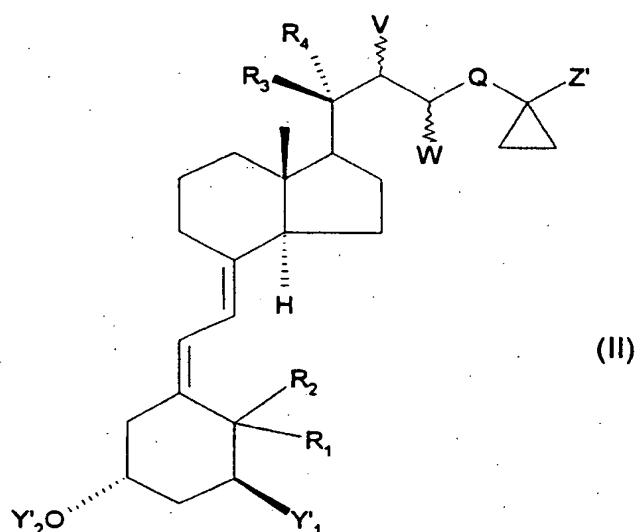
Die vorliegende Erfindung bezieht sich somit auf pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger enthalten.

20 Die Verbindungen können als Lösungen in pharmazeutisch verträglichen Solventien oder als Emulsionen, Suspensionen, oder Dispersionen in geeigneten pharmazeutischen Solventien oder Trägern oder als Pillen, Tabletten oder Kapseln, die in an sich bekannter Weise feste Trägerstoffe enthalten, formuliert werden. Für eine topische Anwendung werden die Verbindungen 25 vorteilhafterweise als Cremes oder Salben oder in einer ähnlichen, zur topischen Anwendung geeigneten Arzneimittelform formuliert. Jede derartige Formulierung kann auch andere pharmazeutisch verträgliche und nichttoxische Hilfsstoffe enthalten, wie z.B. Stabilisatoren, Antioxidantien, Bindemittel, Farbstoffe, Emulgatoren oder Geschmackskorrigentien. Die Verbindungen werden 30 vorteilhafterweise durch Injektion, intravenöse Infusion in geeigneter steriler Lösungen, als Aerosol über Bronchien und Lunge oder als orale Dosierung über den Ernährungstrakt oder topisch in der Form von Cremes, Salben, Lotions oder geeigneter transdermaler Pflaster appliziert, wie in der EP-A 0 387 077 beschrieben ist.

Die tägliche Dosis liegt bei 0,1 µg/Patient/Tag - 1000 µg/Patient/Tag,
vorzugsweise 1,0 µg/Patient/Tag - 500 µg/Patient/Tag.

Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die Herstellung der Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I erfolgt
erfindungsgemäß aus einer Verbindung der allgemeinen Formel II,



worin Y'_1 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine geschützte Hydroxylgruppe und Y'_2 eine Hydroxyschutzgruppe bedeuten.

Z' unterscheidet sich von Z dadurch, daß eventuell vorliegende Hydroxylgruppen oder Ketogruppen in geschützter Form vorliegen können.

Bei den Schutzgruppen handelt es sich vorzugsweise um alkyl-, aryl- oder gemischt alkylarylsubstituierte Silylgruppen, z.B. die Trimethylsilyl- (TMS), Triethylsilyl- (TES), *tert*.-Butyldimethylsilyl- (TBDMS), *tert*.-Butyldiphenylsilyl- (TBDPS) oder Triisopropylsilylgruppen (TIPS) oder eine andere gängige Hydroxyschutzgruppe (Methoxymethyl-, Methoxyethoxymethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydrofuranyl- Tetrahydropyranyl-Gruppen) für die Ketogruppen handelt es sich vorzugsweise um Ketale (1,3-Dioxolane, 1,3-Dioxane, Dialkoxyketale) (siehe T.W. Greene, P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1991).

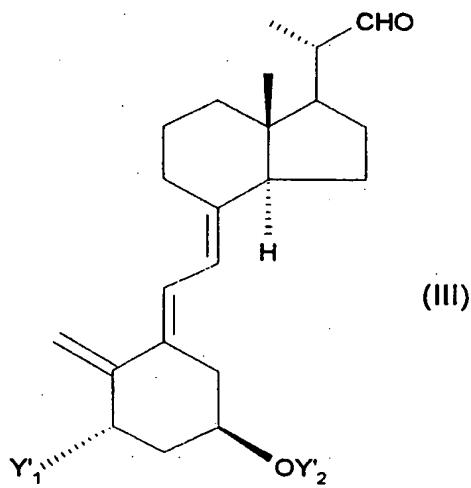
Durch gleichzeitige oder sukzessive Abspaltung der Hydroxy- sowie Ketoschutzgruppen und gegebenenfalls durch partielle, sukzessive oder vollständige Veresterung der freien Hydroxylgruppen wird II in eine Verbindung der allgemeinen Formel I überführt.

- 5 Im Falle der Silylschutzgruppen oder der Trimethylsilylethoxymethylgruppe verwendet man zu deren Abspaltung Tetrabutylammoniumfluorid, Fluorwasserstoffsäure oder Fluorwasserstoffsäure/Pyridin oder saure Ionenauscher; im Falle von Ethergruppen (Methoxymethyl-, Methoxyethoxymethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranylether) und Ketalen werden
- 10 diese unter katalytischer Einwirkung von Säure, beispielsweise p-Toluolsulfonsäure, Pyridinium-p-toluolsulfonat, Essigsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder einem sauren Ionenaustauscher abgespalten.

Die Veresterung der freien Hydroxygruppen kann nach gängigen Verfahren mit den entsprechenden Carbonsäurechloriden, -bromiden oder -anhydriden erfolgen.

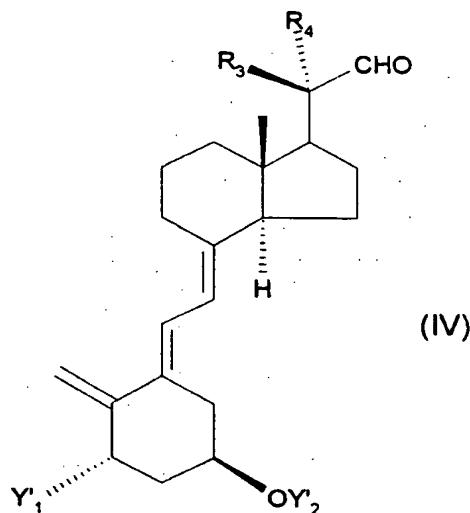
- 15 Die Herstellung der Ausgangsverbindungen für die allgemeine Formel II geht je nach letztendlich gewünschtem Substitutionsmuster in 10- und 20-Position von verschiedenen Startverbindungen aus.

Für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin R_1 und R_2 gemeinsam eine exocyclische Methylengruppe und Y'_1 ein Wasserstoffatom oder 20 eine geschützte Hydroxylgruppe und Y'_2 eine Hydroxyschutzgruppe bedeuten, wird von dem bekannten Aldehyd III ausgegangen [M. Calverley *Tetrahedron* **43**, 4609 (1987), WO 87/00834].



Andere Schutzgruppen für Y'_1 und Y'_2 als die in den Literaturstellen erwähnten lassen sich durch analoge Vorgehensweise unter Verwendung entsprechend modifizierter Silylchloride (z.B. *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid anstelle von *tert*-Butyldimethylsilylchlorid) erhalten. Durch Verzicht auf die entsprechenden Stufen 5 zur 1α -Hydroxylierung lassen sich Derivate vom Typ $Y'_1=H$ erhalten.

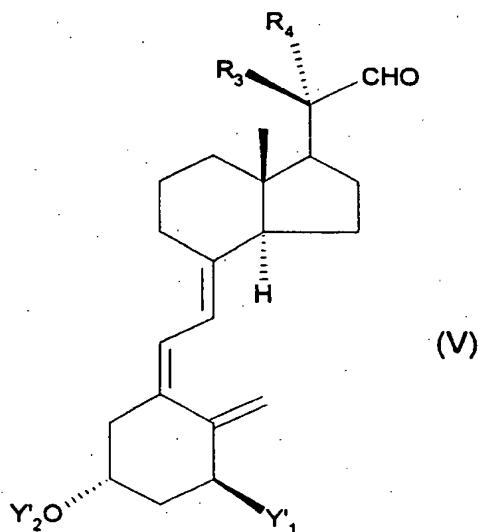
Die Verbindungen der allgemeinen Formel III werden nun analog bekannter Verfahren in Aldehyde der allgemeinen Formel IV überführt [EP 647 219, WO 94/07853, M.J. Calverley, L. Binderup *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 3, 1845-1848 (1993)].



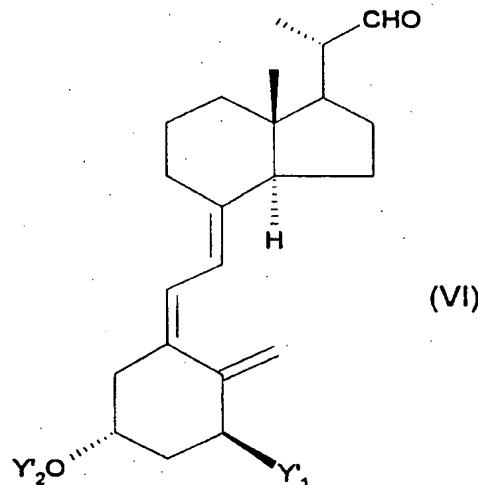
10

Für R_3 und R_4 gelten die schon eingangs erwähnten Definitionen.

Zur Etablierung des natürlichen Vitamin D-Triensystems wird eine photochemische Isomerisierung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV vorgenommen. Bestrahlung mit ultraviolettem Licht erfolgt in Gegenwart eines 15 sogenannten Tripletsensibilisators. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird dafür Anthracen verwendet. Durch Spaltung der π -Bindung der 5,6-Doppelbindung, Rotation des A-Ringes um 180° um die 5,6-Einfachbindung und Reetablierung der 5,6-Doppelbindung wird die Stereoisomerie an der 5,6-Doppelbindung umgekehrt, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel V 20 anfallen,



Grundsätzlich ist diese Isomerisierungsreaktion auch auf einer späteren Stufe möglich. Exemplarisch werden im Folgenden die Umsetzungen des Aldehydes VI mit natürlicher Konfiguration an C-20 beschrieben.



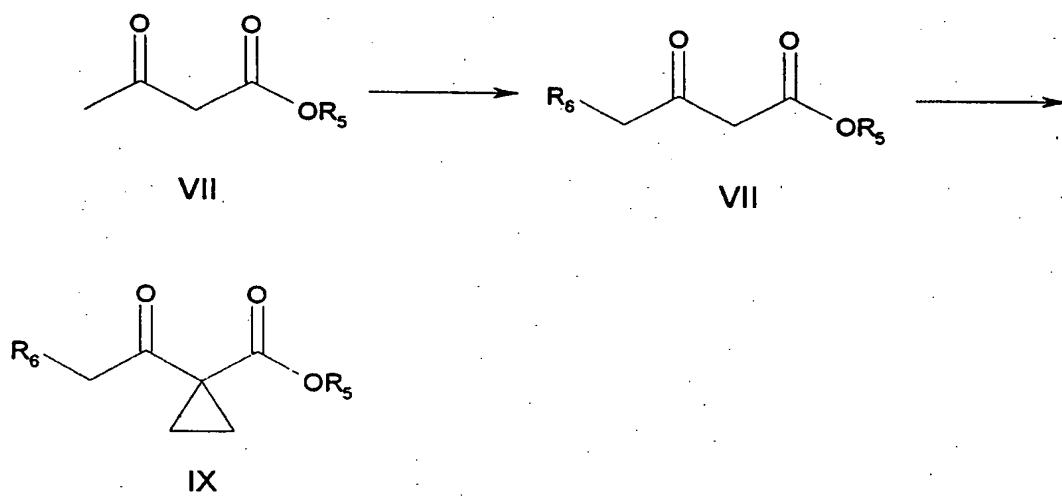
5

Prinzipiell sind die folgenden Umsetzungen aber auch mit den genannten Substitutionsmustern an C-20 möglich.

Zunächst wird die Synthese von Verbindungen, die einen Spezialfall der allgemeinen Formel II darstellen, beschrieben. So bilden R_1 und R_2 gemeinsam 10 eine Methylenegruppe, R_3 ist ein Wasserstoffatom und R_4 ist eine Methylgruppe, Q ist eine Methylenegruppe und Z' bedeutet eine geradkettige 1-Oxoalkylgruppe mit

1-12 Kohlenstoffatomen, in der die Ketogruppe geschützt vorliegt (z.B. Ketal: Dialkoxyketal, 1,3-Dioxolan, 1,3-Dioxan, 5,5-Dimethyl-1,3-dioxan).

Startmaterial für die Seitenkettenfragmente ist ein Acetessigsäureester der allgemeinen Formel VII.



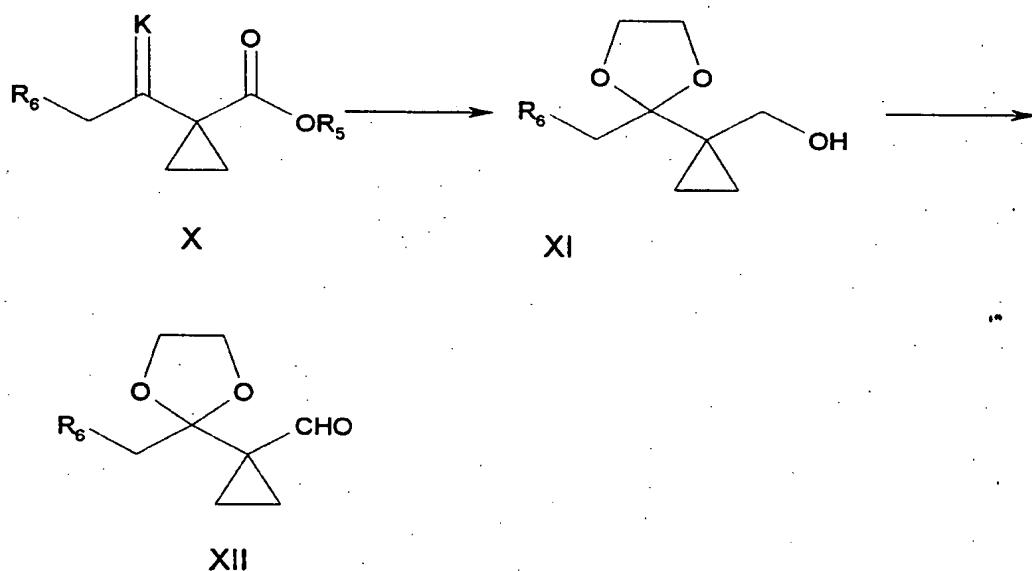
5

R₅ kann eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen sein (vorzugsweise Methyl- oder Ethylgruppe). Zum Aufbau längerer Ketten wird die Verbindung VII mit zwei Äquivalenten einer oder zwei verschiedener Basen (z.B. Lithiumdiisopropylamid, *n*-Butyllithium, Natriumhydrid, 10 Kaliumhydrid) doppelt deprotoniert und anschließend mit einem Äquivalent eines Alkylhalogenides (Bromid oder Iodid) an der reaktiveren Position alkyliert, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel VIII anfällt [L. Weiler et al. *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 1082-1087 (1974), N. Haddad et al. *J. Org. Chem.* **60**, 6883-6887 (1995), D.F. Taber et al. *J. Org. Chem.* **60**, 2283-2285 (1995)]. R₆ bedeutet eine 15 geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 11 Kohlenstoffatomen.

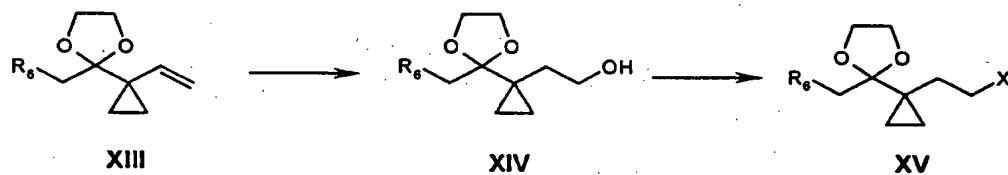
Die Verbindung VII oder VIII werden nun mit einer Base (z.B. Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumalkoholat) und 1,2-Dibromethan umgesetzt, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel IX entstehen. R₆ hat die schon genannte Bedeutung oder ist ein Wasserstoffatom [D.F. Taber et al. *J. Org. Chem.* **57**, 436-20 441 (1992)].

Die Ketogruppe der Verbindung IX wird nun unter Standardbedingungen in ein Ketal überführt, wobei die Verbindung X entsteht, in der K eine Ketoschutzgruppe bedeutet. Als Ketoschutzgruppen kommen alle in "Protective Groups in Organic

Synthesis", 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1991 (T.W. Greene, P.G.M. Wuts) infrage (z. B. 1,3-Dioxolan, 1,3-Dioxan, 5,5-Dimethyl-1,3-dioxan, Dialkoxyketale). Exemplarisch wird im Folgenden das 1,3-Dioxolan-Derivat X (K= -O-CH₂-CH₂-O-) beschrieben. Die Verwendung anderer Ketalgruppen ist aber grundsätzlich möglich.

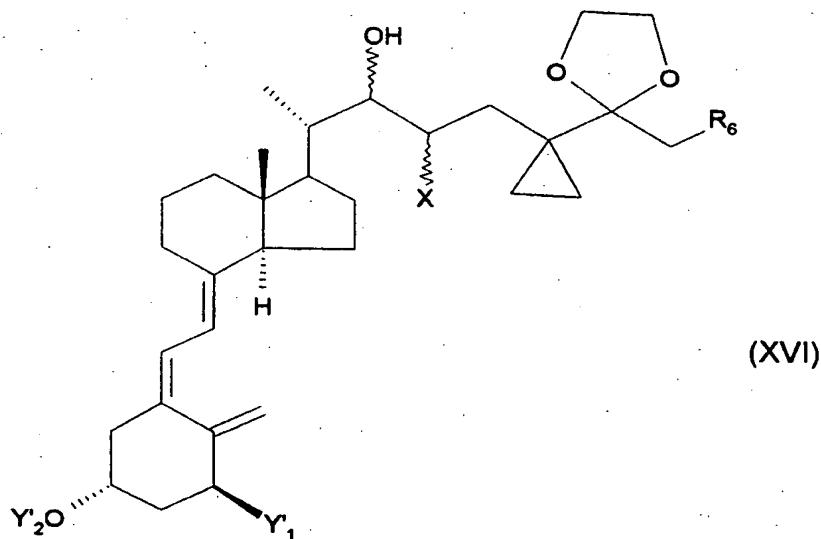


Reduktion der Estereinheit zum Alkohol **XI** kann mit einem gängigen Reduktionsmittel erfolgen (z.B. Lithiumaluminumhydrid, Diisobutylaluminumhydrid). Anschließende Oxidation unter den üblichen Bedingungen (Mangandioxid, Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Swern-Bedingungen) ergibt als wichtiges Zwischenprodukt den Aldehyd **XII** (zeichnerisch dargestellt als 1,3-Dioxolan-Derivat, aber nicht auf diese Schutzgruppe beschränkt, sondern auch mit anderen Ketoschutzgruppen herstellbar, s.o.). In einer Wittig-Reaktion mit dem Ylid aus Methyltriphenylphosphoniumiodid oder -bromid (Deprotonierung z.B. mit *n*-Butyllithium) wird das Olefin **XIII** generiert.

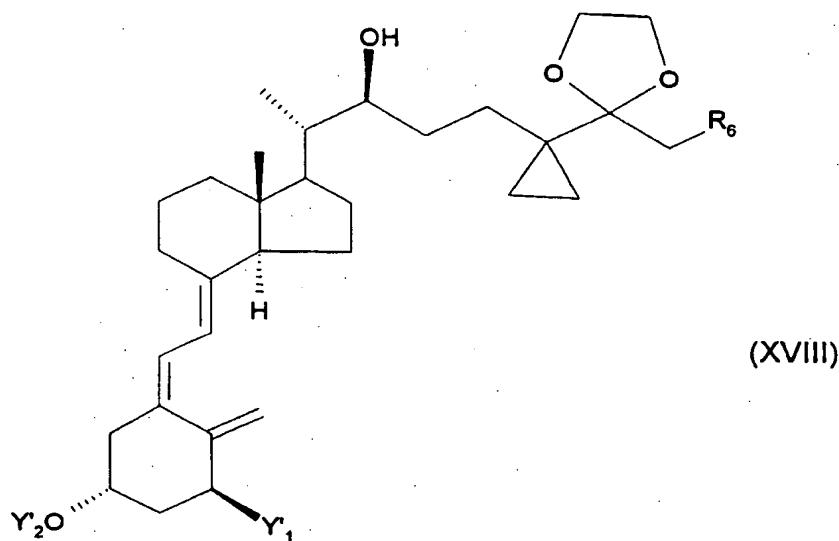
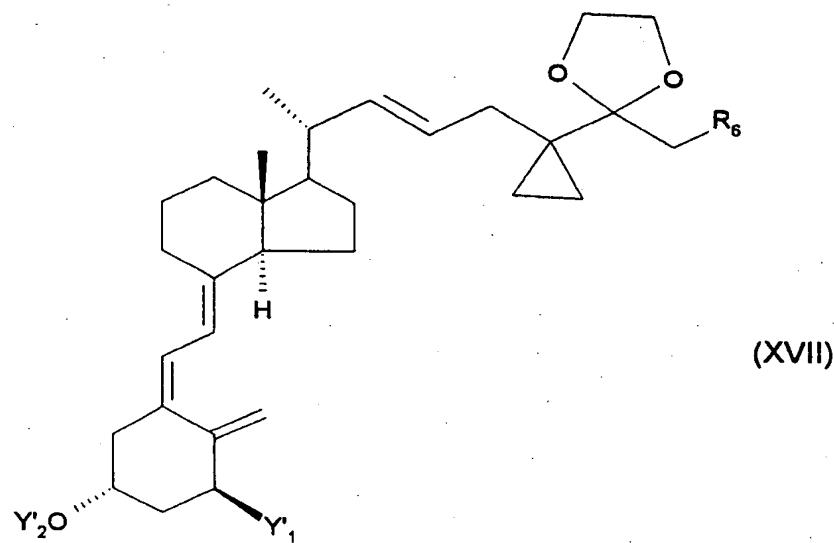


Die Doppelbindung kann nun unter den Standardbedingungen hydroboriert und nach oxidativer Aufarbeitung in den Alkohol XIV überführt werden [Pelter, Smith, Brown *Borane Reagents*; Academic Press: New York, 1988; H.C. Brown et al. *Heterocycles* **25**, 641-657 (1987).] Die Alkoholfunktion wird nun tosyliert (XV, 5 X=OTos) und mit dem Thiophenolatanion zum Thioether XV (X=SPh) umgesetzt. Oxidation (z.B. mit Wasserstoffperoxid, Metachlorperbenzoësäure, *tert*-Butylhydroperoxid, Natriumperiodat) ergibt dann das Sulfon XV (X=SO₂Ph) [P.C. Bulman Page et al. *Synth. Comm.* **23**, 1507-1514 (1993)].

10 Das Sulfon XV wird nun mit einer Base (z.B. *n*-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Natriumhydrid, Kaliumhydrid) deprotoniert und bei tiefer Temperatur (zwischen -100°C und -20°C) mit dem Aldehyd VI umgesetzt, wobei Hydroxysulfone der allgemeinen Formel XVI (X=SO₂Ph) anfallen.



15 Überführung der Hydroxysulfone in Verbindungen, die eine Doppelbindung in der Seitenkette tragen gelingt im Fall von Vitamin D-Derivaten vorzugsweise durch Reaktion mit Natriumamalgam (H.F. DeLuca et al. *Bioorg. Chem.* **15**, 152-166 (1987), H.F. DeLuca et al. *Biochemistry* **29**, 190-196 (1990)).



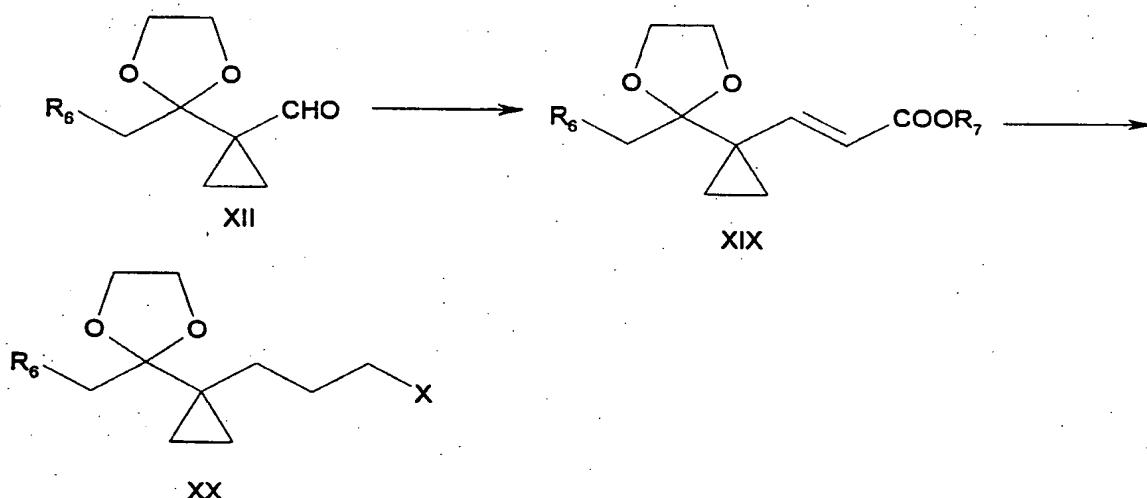
Neben den Olefinen der allgemeinen Formel XVII fallen auch die Alkohole der
5 allgemeinen Formel XVIII an, die chromatographisch abgetrennt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln XVII und XVIII können als Sonderfälle
der allgemeinen Formel II angesehen werden und können wie vorstehend
beschrieben in die Titelverbindungen der allgemeine Formel I überführt werden.

10 Im Folgenden wird die Synthese von Verbindungen, die einen weiteren Spezialfall
der allgemeinen Formel II darstellen, beschrieben. So bilden R₁ und R₂

gemeinsam eine Methylengruppe, R_3 ist ein Wasserstoffatom und R_4 ist eine Methylgruppe, Q ist eine Ethylengruppe und Z' hat die bereits vorstehend erwähnte Definition.

Zum Aufbau der Seitenkettenfragmente werden Aldehyde der allgemeinen Formel 5 XII in Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktionen mit deprotonierten Phosphono-essigsäureestern (Base: z.B. Lithiumdiisopropylamid, *n*-Butyllithium, Natriumhydrid, Kaliumhydrid) umgesetzt, wobei Ester der allgemeinen Formel XIX anfallen.



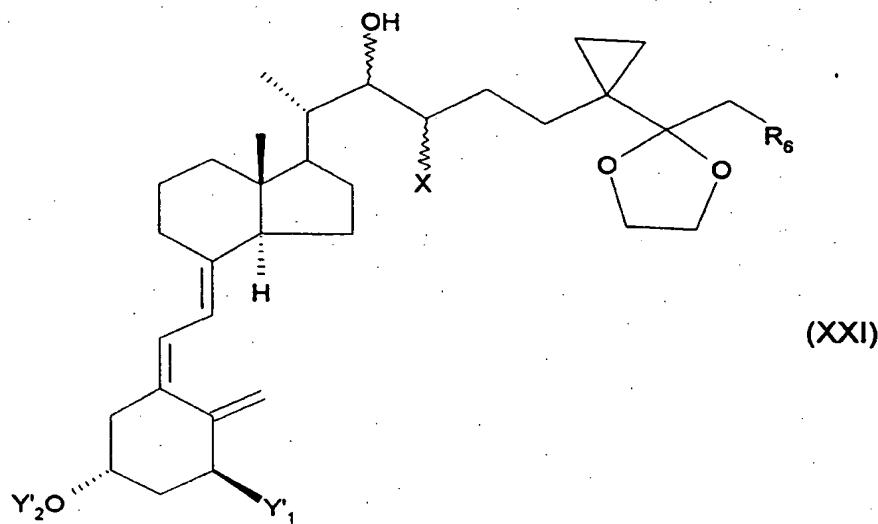
10 Reduktion unter Birch-Bedingungen (Lithium, Natrium oder Calcium in flüssigem Ammoniak oder Aminen) liefert die Alkohole der allgemeinen Formel XX ($X=OH$).

Die Alkoholfunktion wird nun tosyliert (XX, $X=OTos$) und mit dem Thiophenolatanion zum Thioether XX (X=SPh) umgesetzt. Oxidation (z.B. mit Wasserstoffperoxid, Metachlorperbenzoësäure, *tert*-Butylhydroperoxid,

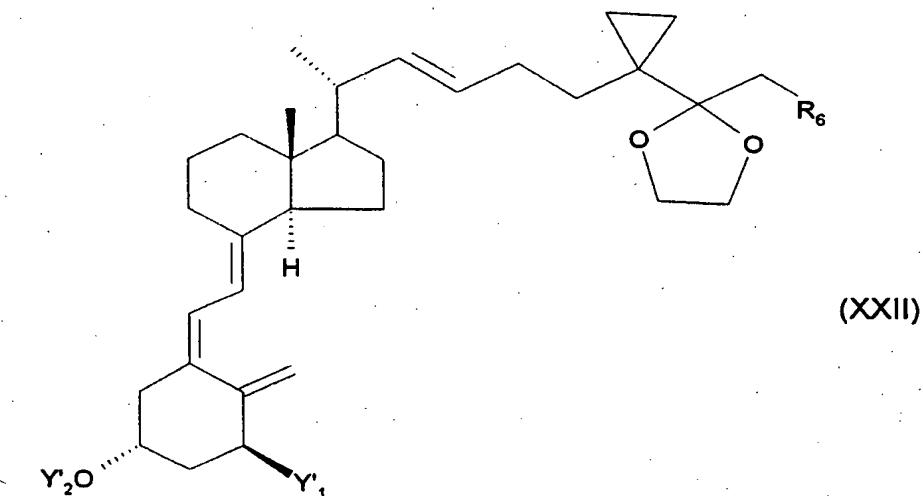
15 Natriumperiodat) ergibt dann das Sulfon XX ($X=SO_2Ph$) [P.C. Bulman Page et al. *Synth. Comm.* 23, 1507-1514 (1993)].

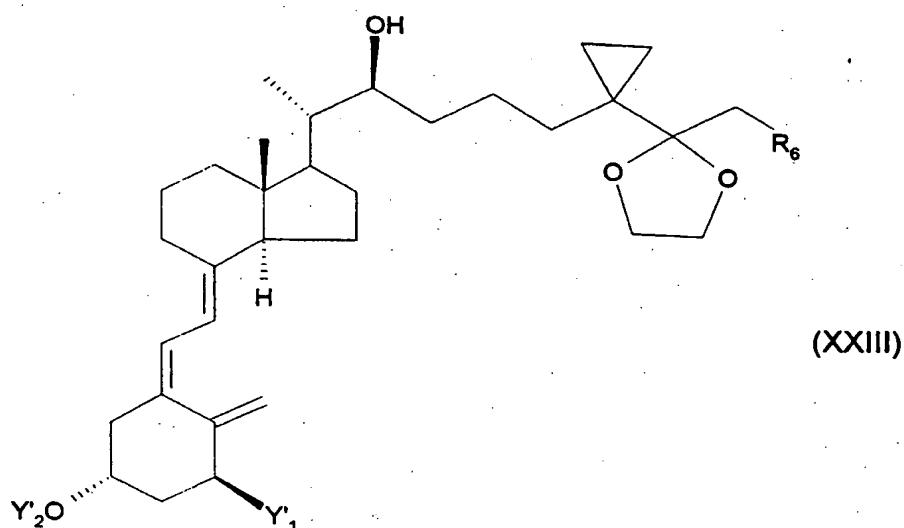
Das Sulfon XX wird nun mit einer Base (z.B. *n*-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Natriumhydrid, Kaliumhydrid) deprotoniert und bei tiefer Temperatur (zwischen -100°C und -20°C) mit dem Aldehyd VI umgesetzt, wobei Hydroxysulfone der allgemeinen Formel XXI ($X=SO_2Ph$) anfallen.

20



Überführung der Hydroxysulfone in Verbindungen, die eine Doppelbindung in der Seitenkette tragen gelingt im Fall von Vitamin D-Derivaten vorzugsweise durch Reaktion mit Natriumamalgam (H.F. DeLuca et al. *Bioorg. Chem.* **15**, 152-166
 5 (1987), H.F. DeLuca et al. *Biochemistry* **29**, 190-196 (1990)].





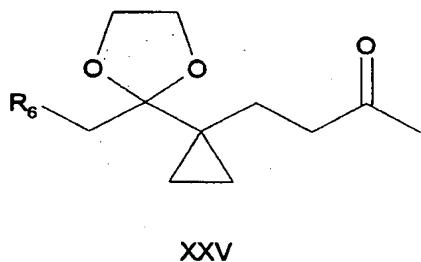
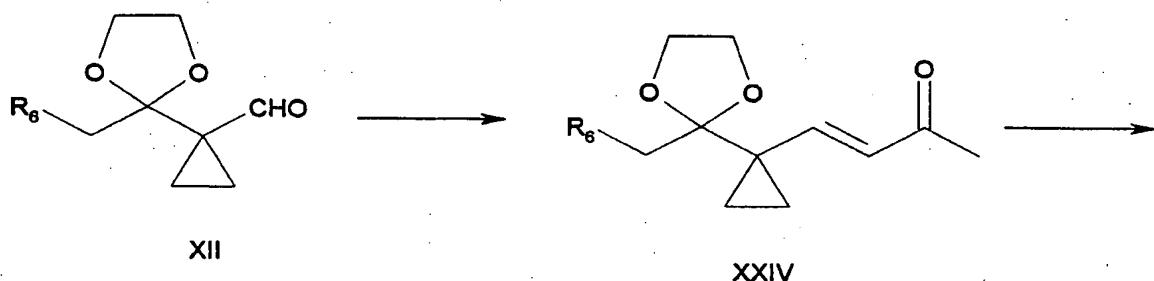
(XXIII)

Neben den Olefinen der allgemeinen Formel XXII fallen auch die Alkohole der allgemeinen Formel XXIII an, die chromatographisch abgetrennt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln XXII und XXIII können als Sonderfälle der allgemeinen Formel II angesehen werden und können wie vorstehend beschrieben in die Titelverbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden.

Im Folgenden wird die Synthese von Verbindungen, die einen weiteren Spezialfall der allgemeinen Formel II darstellen, beschrieben. So bilden R₁ und R₂ gemeinsam eine Methylenegruppe, R₃ ist ein Wasserstoffatom und R₄ ist eine Methylgruppe, Q bedeutet -CH(OH)-CH₂-CH₂- und Z' hat die schon genannte Bedeutung.

In diesem Fall wird der Aldehyd der allgemeinen Formel XII mit Oxopropylphosphonsäuredialkylester in Gegenwart einer Base (Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Triisopropylamin, Diazabicyclonanon, Diazabicyclo-15 undecan, Natriumhydrid) unter eventuellem Zusatz von Lithiumchlorid in das Keton XXIV überführt [S. Masamune et al. *Tetrahedron Lett.* **25**, 2183-2186 (1984), B. Resul et al. *J. Med. Chem.* **36**, 243-248 (1993)].

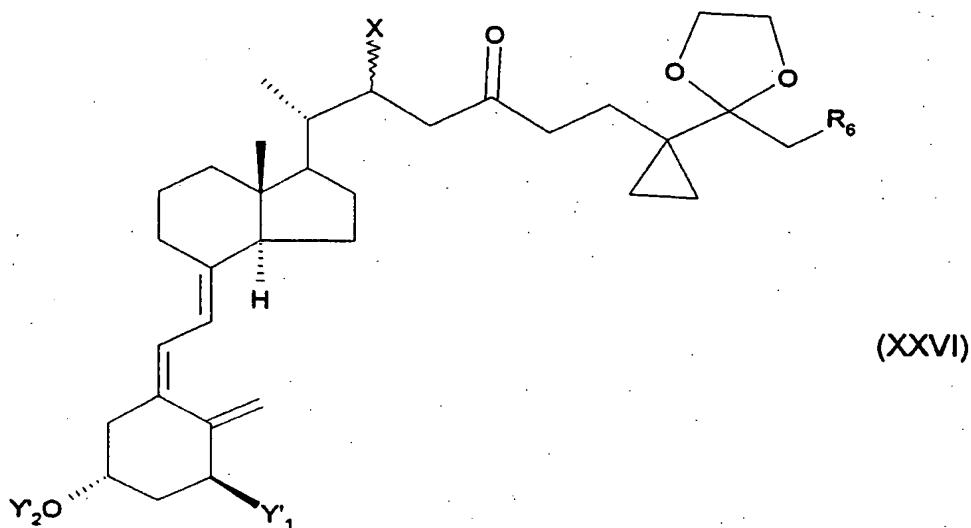


Reaktion zu gesättigten Ketonen der allgemeinen Formel **XXV** kann durch Birch-Reduktion (vorstehend beschrieben) eventuell gefolgt von Reoxidation (z.B. mit Perjodat) wieder zu Diketonen (z.B. **XXVI**) führen.

5 Hydrierung der Doppelbindung erfolgen. Um eine hydrogenolytische Spaltung des Cyclopropylringes zu vermeiden, sollte als Katalysator Platin(VI)oxid oder ein löslicher Rhodium-Katalysator (z.B. Wilkinson-Katalysator) verwendet werden.

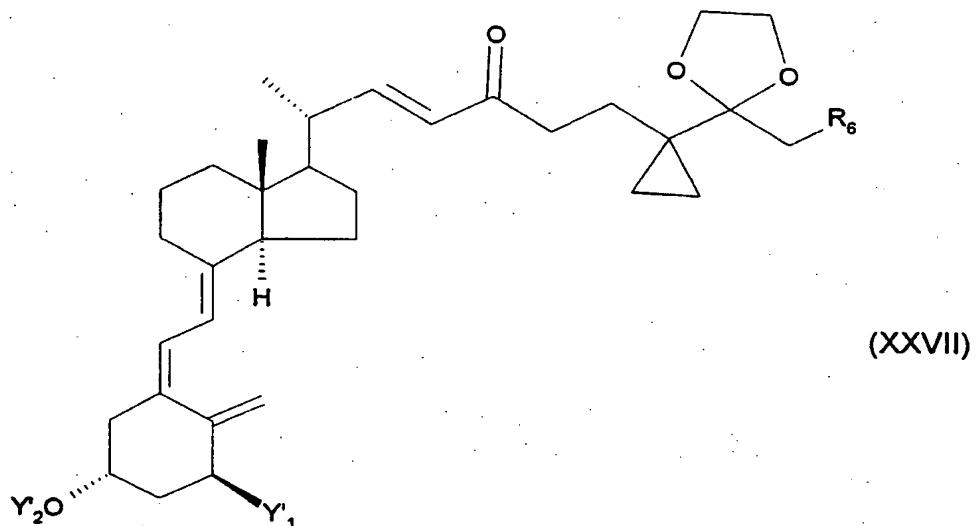
Die Ketone **XXV** werden mit einer Base regioselektiv deprotoniert (z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithium- oder Natriumhexamethyldisilazid) und bei tiefer

10 Temperatur mit dem Aldehyd der allgemeinen Formel VI umgesetzt, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel XXVI (X=OH) anfallen.



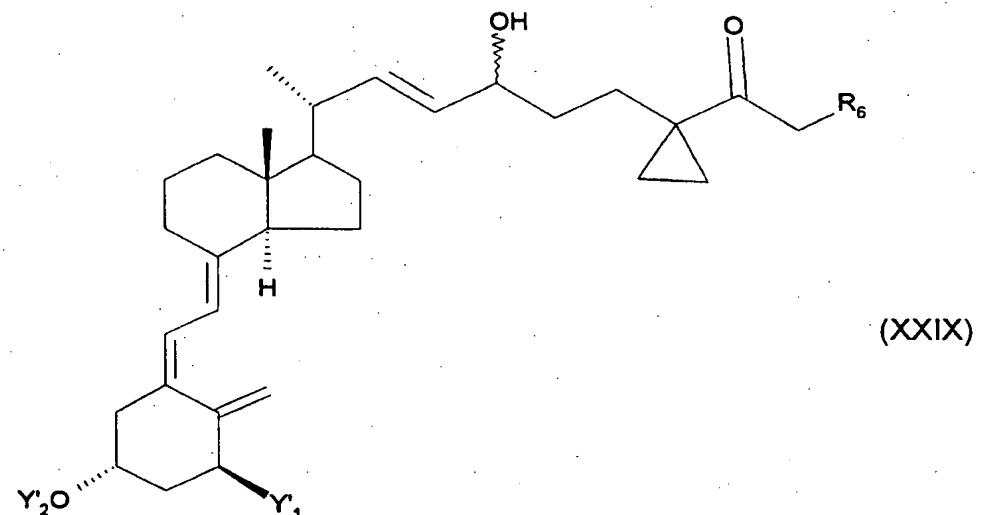
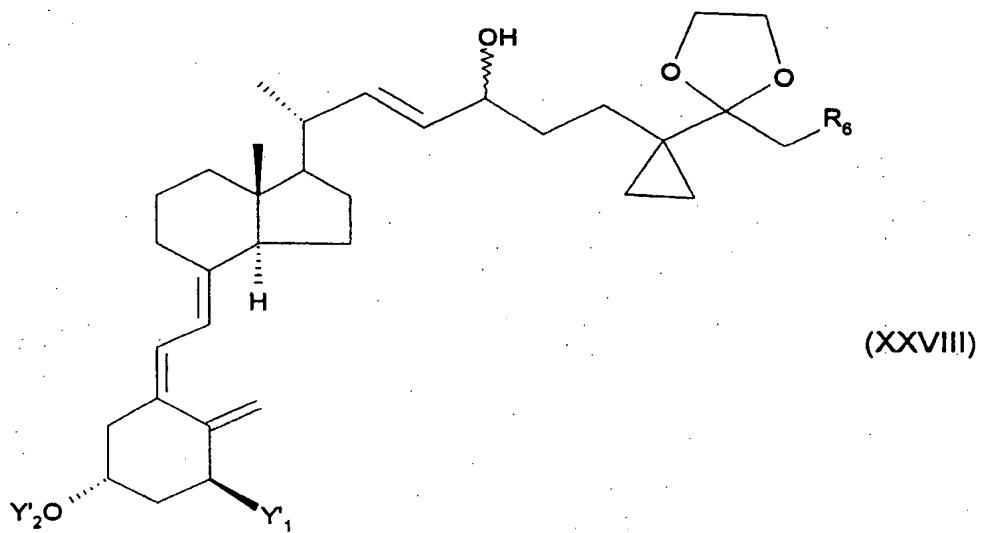
Die Hydroxylgruppe wird anschließend unter Standardbedingungen in eine Fluchtgruppe überführt, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel XXVI (X= z.B. Acetat, Trifluoracetat, Tosylat, Mesylat oder Triflat) entstehen.

5 Eliminierung unter Einsatz von Basen (z.B. Diazabicyclonanon, Diazabicycloundecan, Triethylamin, Diisopropylamin, Ethyldiisopropylamin) bei gegebenenfalls erhöhten Reaktionstemperaturen liefert die Ketone der allgemeinen Formel XXVII.



10 Die Carbonylgruppen in XXVII können nun zu den diastereomeren Alkoholen XXVIII reduziert werden (Reduktionsmittel: z.B. Natriumborhydrid/Certrichlorid,

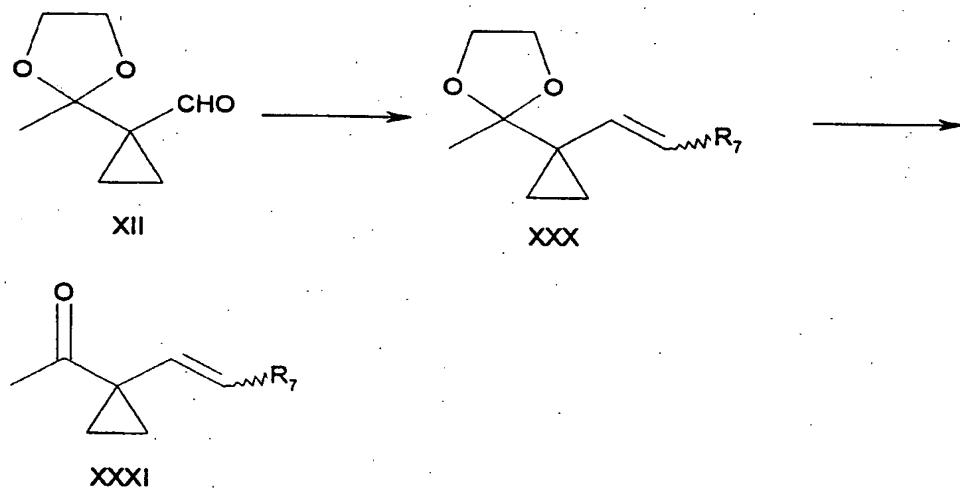
Lithium-aluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid, Lithiumborhydrid) und chromatographisch getrennt werden.



5 Die Schutzgruppenabspaltung an der Verbindung der allgemeinen Formel XXVIII, welche als Sonderfall der allgemeinen Formel II aufzufassen ist, sollte sukzessive erfolgen. Das Ketal wird durch mild saure Reaktionsbedingungen (z.B. Pyridinium-p-Toluolsulfonat, Oxalsäure/Silicagel) abgespalten, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel XXIX anfallen. Wie beschrieben gelangt
 10 man dann zu Verbindungen der allgemeinen Formel I.

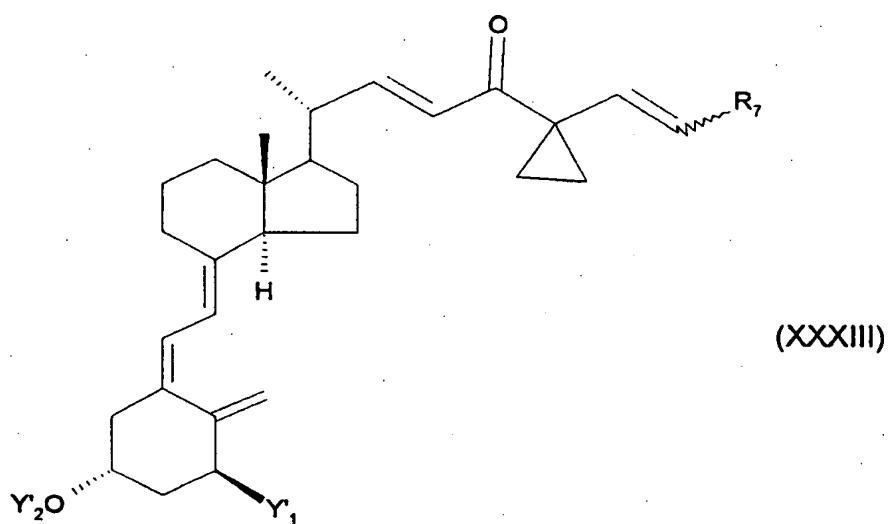
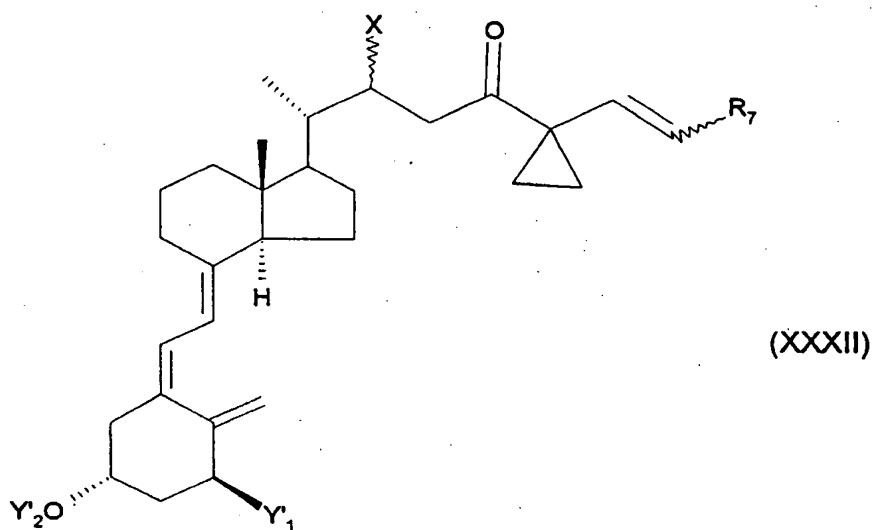
Im Folgenden wird die Synthese von Verbindungen, die einen weiteren Spezialfall der allgemeinen Formel II darstellen, beschrieben. So bilden R_1 und R_2 gemeinsam eine Methylengruppe, R_3 ist ein Wasserstoffatom und R_4 ist eine Methylgruppe, Q bedeutet $-\text{CH}(\text{OH})-$ und Z' bedeutet eine Alkyl- oder 5 Alkenylgruppe mit 1-12 Kohlenstoffatomen.

Man setzt den Aldehyd der allgemeinen Formel XII für den Fall, daß R_6 ein Wasserstoffatom ist, mit Alkyltriphenylphosphoniumsalzen in Gegenwart von Basen (z.B. *n*-Butyllithium, Natriumhydrid, Kaliumhydrid) in Wittig-Reaktionen um, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel XXX anfallen. R_7 bedeutet eine 10 geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen. Üblicherweise entstehen *E,Z*-Gemische der Doppelbindung. Eine chromatographische Isomerentrennung wird erst auf einer späteren Stufe durchgeführt.



15 Die Spaltung der Ketaleinheit erfolgt unter sauren Reaktionsbedingungen (z.B. Salzsäure, Aceton; *p*-Toluolsulfonsäure, Methanol; Oxalsäure, Silicagel), wobei Verbindungen der allgemeinen Formel XXXI erhalten werden.

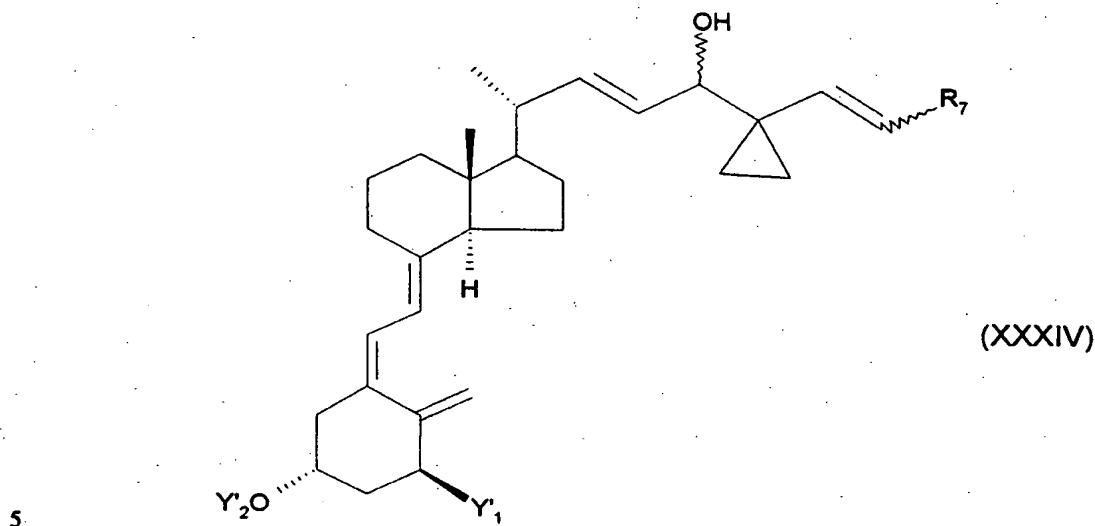
Die Ketone XXXI werden mit einer Base deprotoniert (z.B. Lithiumdiisopropylamid, 20 Lithium- oder Natriumhexamethyldisilazid) und bei tiefer Temperatur mit dem Aldehyd der allgemeinen Formel VI umgesetzt, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel XXXII (X=OH) anfallen.



Die Hydroxylgruppe wird anschließend unter Standardbedingungen in eine
 5 Fluchtgruppe überführt, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel XXXII (X= z.B. Acetat, Trifluoracetat, Tosylat, Mesylat oder Triflat) entstehen.

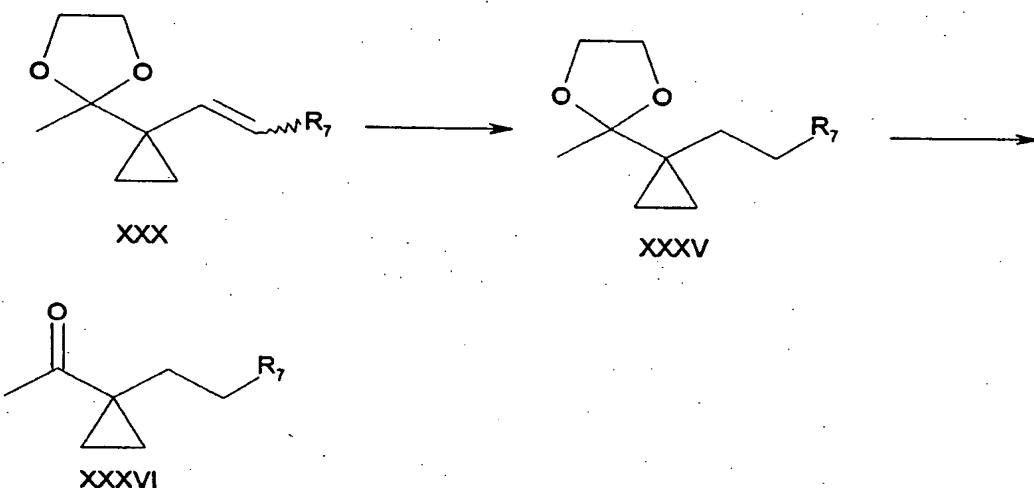
10 Eliminierung unter Einsatz von Basen (z.B. Diazabicyclonanon, Diazabicycloundecan, Triethylamin, Diisopropylamin, Ethyldiisopropylamin) bei gegebenenfalls erhöhten Reaktionstemperaturen liefert die Ketone der allgemeinen Formel XXXIII.

Die Carbonylgruppen in XXXIII können nun zu den diastereomeren Alkoholen XXXIV reduziert (Reduktionsmittel: z.B. Natriumborhydrid/Certrichlorid, Lithiumaluminium-hydrid, Diisobutylaluminiumhydrid, Lithiumborhydrid) und chromatographisch getrennt werden.

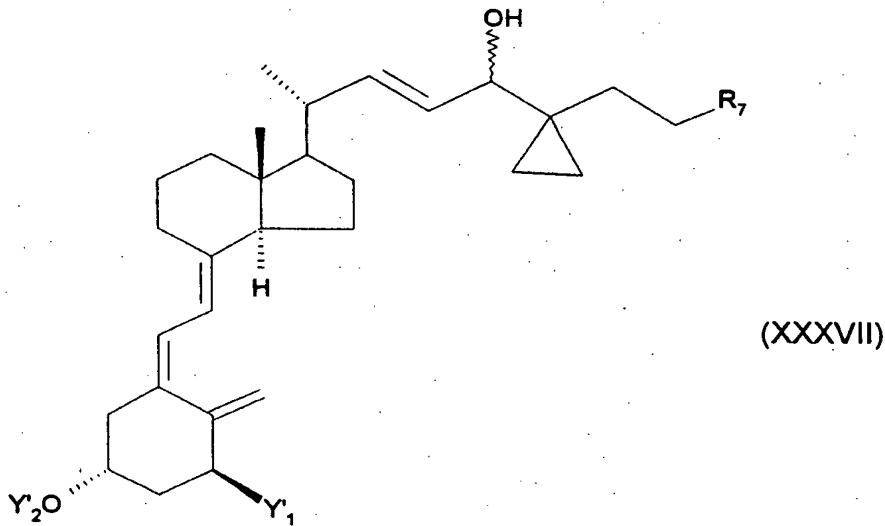


Die Verbindung der allgemeinen Formel XXXIV kann als Spezialfall der allgemeinen Formel II betrachtet werden und wird wie beschrieben in die Verbindung der allgemeinen Formel I überführt.

Daneben kann die Doppelbindung der Verbindung der allgemeinen Formel XXX 10 hydriert werden, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel XXXV anfällt. Als Katalysatoren sind hier lösliche Rhodium-Katalysatoren (Wilkinson-Katalysator) oder Platin(VI)oxid vorzuziehen.



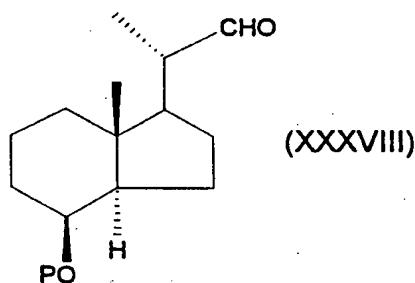
Die Spaltung des Ketals zum Keton **XXXVI** und die Anknüpfung an das Vitamin D-Gerüst erfolgen wie vorstehend beschrieben, so daß letztlich eine Verbindung der allgemeinen Formel **XXXVII**, welche als Spezialfall der allgemeinen Formel **II** zu betrachten ist, entsteht.



5

Die Überführung in eine Verbindung der allgemeinen Formel **I** erfolgt wie beschrieben.

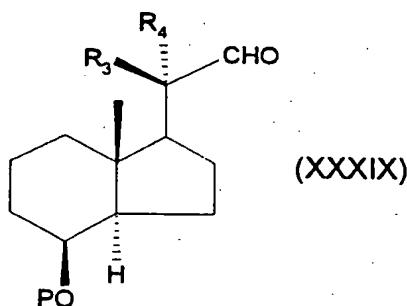
Zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel **II** für die R_1 und R_2 Wasserstoffatome sind, muß ein konvergenter Syntheseweg beschritten werden, 10 bei dem CD- und A-Ring-Fragmente separat aufgebaut werden. Zur Synthese der CD-Fragmente wird der literaturbekannte Aldehyd **XXXVIII** [H.H. Inhoffen et al. *Chem. Ber.* **92**, 781-791 (1958); H.H. Inhoffen et al. *Chem. Ber.* **92**, 1772-1788 (1959); W.G. Dauben et al. *Tetrahedron Lett.* **30**, 677-680 (1989)] verwendet,



15 worin P eine acyl-, alkyl- oder arylsubstituierte Silyl- oder eine Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-, Methoxymethyl-, Ethoxyethyl-, eine Acylgruppe (z.B. Acetyl-,

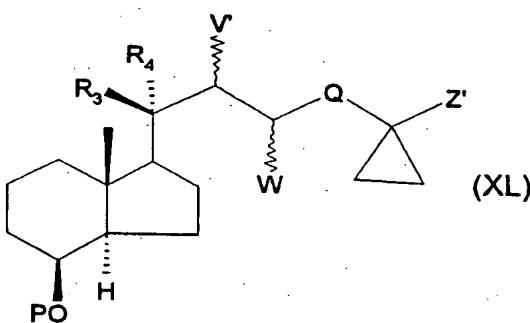
Benzoylgruppe) oder eine andere Hydroxyschutzgruppe bedeutet (siehe T.W. Greene, P.G.M. Wuts *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, John Wiley and Sons, Inc. 1991).

Nach den bekannten Verfahren können hier die schon beschriebenen 5 Modifikationen an C-20 eingeführt werden (WO 94/07853), wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel XXXIX anfällt.



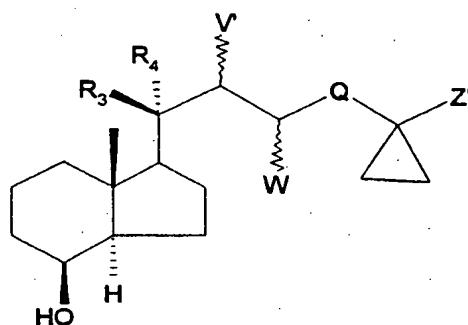
Die Einführung der Seitenketten erfolgt hier in Analogie zum Fall des Vitamin D-Aldehydes XII, wobei man Verbindungen der allgemeinen Formel XL erhält.

10

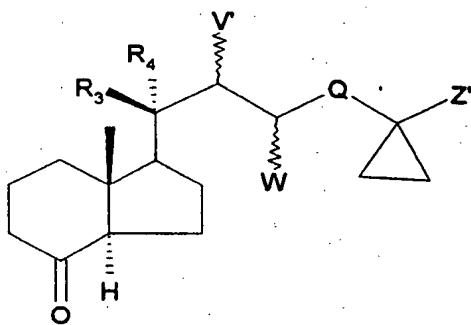


V bedeutet eine geschützte Hydroxylgruppe oder zusammen mit W eine E-Doppelbindung. Die übrigen Variablen wurden vorher bereits definiert.

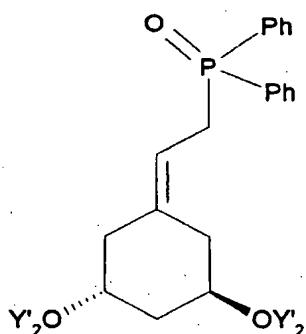
Bei der Wahl geeigneter Schutzgruppen (z.B. P=Triethylsilyl, 15 V'=Tetrahydropyranoxy) wird P selektiv gespalten (z.B. mit Tetrabutylammoniumfluorid), wobei die Verbindung der allgemeinen Formel XLI anfällt.



XLII



XLII



XLIII

Oxidation nach bekannter Methode (z.B. Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Swern-Bedingungen) ergeben eine Verbindung der 5 allgemeinen Formel XLII, die durch Reaktion mit dem durch eine Base (z.B. Lithiumdiisopropylamid, *n*-Butyllithium) erzeugten Anion des literaturbekannten Phosphinoxides der allgemeinen Formel XLIII [H.F. DeLuca et al. *Tetrahedron Lett.* **32**, 7663-7666 (1991)], worin Y'₂ die schon beschriebene Bedeutung hat, in 10 entsprechende Verbindungen der allgemeinen Formel II für die gilt: Y₁=OY'₂ überführt wird. Die weitere Umsetzung in die Verbindung der allgemeinen Formel I erfolgt wie schon beschrieben.

Die nachstehenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung.

Synthese der Ausgangsverbindungen in der 24-Methylen-Reihe

1. (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trien-20-carbaldehyd **2**

5

Man löst 7,5 g (5E,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trien-20-carbaldehyd **1** [M.J. Calverley *Tetrahedron* **43**, 4609-4619 (1987)] in 200 ml Toluol, fügt 2 g Anthracen und 0,5 ml Triethylamin hinzu und bestrahlt unter Stickstoffdurchleitung in einer Pyrex-Apparatur mit einer Quecksilber-hochdrucklampe für 30 min. Anschließend filtriert man, engt ein und chromatographiert den Rückstand an Silicagel mit Essigester/Hexan, wobei man 7,1 g der Titelverbindung **2** als farblosen Schaum erhält.

10

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,05 ppm (s, 12H); 0,55 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 1,11 (d, 3H); 2,37 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,84 (brs, 1H); 5,17 (brs, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 9,58 (d, 1H)

2. 1-Acetylpropylcyclopropancarbonsäuremethylester **4**

20

Man löst 56 g Acetessigsäuremethylester **3** in 500 ml Aceton und fügt unter Eiskühlung 276,2 g Kaliumcarbonat sowie 86 ml Dibromethan hinzu. Man erhitzt unter Stickstoff auf 50°C und röhrt 72 h bei dieser Temperatur. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit Essigester verdünnt, mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert, wobei 66 g der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten werden.

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,48 ppm (s, 4H); 2,47 (s, 3H); 3,74 (s, 3H)

30

3. 1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester **5**

Man löst 18,7 g **4** in 500 ml Benzol, gibt 30 ml Ethylenglykol und 1 g p-Toluolsulfonsäure hinzu und erhitzt unter Stickstoff am Wasserabscheider für 12 h. Nach dem Abkühlen wird Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben, mit Essigester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei 23 g der Titelverbindung **5** als farbloses Öl anfallen.

35

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 1,02 ppm (m, 2H); 1,16 (m, 2H); 1,61 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,92 (m, 4H)

4. 1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanmethanol 6

5

Man löst 11,2 g 5 in 150 ml Toluol und kühlt unter Stickstoff auf 0°C ab. Nun tropft man langsam 125 ml DIBAH-Lösung (1.2 M in Toluol) hinzu und röhrt 2 h nach. Anschließend werden 1,25 ml Isopropanol und 25 ml Wasser zugetropft und über Nacht gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat eingeengt und an 10 Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 9,1 g der Titelverbinbdung 6 als farbloses Öl anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,47 ppm (m, 2H); 0,72 (m, 2H); 1,41 (s, 3H); 2,92 (t, OH); 3,53 (d, 2H); 3,97 (m, 4H)

15

5. 1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropancarbaldehyd 7

Man löst 10 g 6 in 500 ml Dichlormethan und gibt bei Raumtemperatur unter Stickstoff 3,7 g Natriumacetat und 19,3 g Pyridiniumchlorochromat zu. Nach 3 h 20 bei Raumtemperatur wird über Silicagel filtriert, eingeengt, mit Diethylether verdünnt, erneut filtriert und das Solvens entfernt, wobei man 7,8 g der Titelverbindung 7 als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 1,16 ppm (m, 4H); 1,57 (s, 3H); 3,97 (m, 3H); 9,49 (s, 1H)

6. 2-(1-Ethenylcyclopropyl)-2-methyl-1,3-dioxolan 8

Es werden 44,6 g Methyltriphenylphosphoniumbromid in 700 ml Diethylether 30 vorgelegt und bei 0°C unter Stickstoff werden 50 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan) zugetropft. Man röhrt 1 h bei Raumtemperatur nach und gibt dann 9,5 g 7 in 10 ml Diethylether hinzu. Nach 1 h quencht man die Reaktionslösung mit Natriumchlorid-Lösung, extrahiert mit Essigester, wäscht mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Solvens. Der Rückstand 35 wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 5,4 g der Titelverbindung 8 als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,59 ppm (m, 2H); 0,86 (m, 2H); 1,41 (s, 3H); 3,95 (m, 4H); 4,98 (d, 1H); 4,99 (d, 1H); 6,21 (dd, 1H)

7. 1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanethanol **9**

5 Man löst 5,4 g **8** in 200 ml Tetrahydrofuran (THF) und tropft bei 0°C unter Stickstoff 14 ml Boran-THF-Lösung (1.0 M in THF) zu. Man läßt das Reaktionsgemisch dann auf Raumtemperatur kommen und röhrt 2 h nach. Nach erneuter Kühlung auf 0°C werden nacheinander 17 ml Wasser, 17 ml wässrige Natriumhydroxid-Lösung (25%) und 2 ml Wasserstoffperoxid (30%) zugegeben

10 und 1 h nachgerührt. Anschließend gibt man Natriumthiosulfat-Lösung zu, extrahiert mit Essigester, wäscht mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 3,9 g der Titelverbindung **9** als farbloses Öl erhält.

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,29 ppm (m, 2H); 0,73 (m, 2H); 1,43 (s, 3H); 1,63 (t, 2H); 3,52 (t, OH); 3,79 (q, 2H); 3,93 (m, 4H)

8. 4-Methylbenzolsulfonsäure 2-[1-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]ethylester **10**

20 Es werden 470 mg **9** in 10 ml Pyridin gelöst und bei 0°C wird unter Stickstoff p-Toluolsulfonylchlorid zugegeben. Man röhrt 1 h bei 0°C und gibt dann Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzu. Es wird mit Essigester extrahiert, mit verdünnter Salzsäure und anschließend mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach Chromatographie des Rückstandes an Silicagel mit Essigester/Hexan verbleiben 670 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

25

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,27 ppm (m, 2H); 0,61 (m, 2H); 1,29 (s, 3H); 1,78 (t, 2H); 2,46 (s, 3H); 3,80 (m, 4H); 4,23 (t, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,81 (d, 2H)

9. 2-Methyl-2-[1-[2-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **11**

30 590 mg **10** werden in 2 ml Dimethylformamid (DMF) gelöst und unter Stickstoff zu einer Mischung aus 300 mg Kalium-*t*-Butylat und 0,27 ml Thiophenol in 5 ml DMF gegeben. Man röhrt 1 h bei Raumtemperatur und quencht dann mit Natriumchlorid-Lösung. Es wird mit Essigester extrahiert, mit

Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 630 mg der Titelverbindung **11** als gelbliches Öl anfallen.

5

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,29 ppm (m, 2H); 0,68 (m, 2H); 1,38 (s, 3H); 1,75 (t, 2H); 3,10 (m, 2H); 3,92 (m, 4H); 7,28 (d, 5H)

10

Man löst 480 mg **11** in 18 ml Methanol und gibt unter Stickstoff 180 mg Kaliumcarbonat, 221 mg Acetonitril und 612 mg Wasserstoffperoxid zu und röhrt 6 h bei Raumtemperatur. Nun wird Natriumthiosulfat-Lösung zugegeben, mit Essigester extrahiert, mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand über Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 380 mg der Titelverbindung **12** als farbloses Öl erhält.

15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,25 ppm (m, 2H); 0,68 (m, 2H); 1,23 (s, 3H); 1,78 (m, 2H); 3,39 (m, 2H); 3,82 (m, 4H); 7,57 (t, 2H); 7,66 (t, 1H); 7,90 (d, 2H)

20

11. 3-Oxohexansäuremethylester **13**

25

Man legt 44,4 g Natriumhydrid-Suspension (60% in Paraffinöl) in 1500 ml THF vor und gibt unter Stickstoff bei 0°C 107,5 ml Acetessigsäuremethylester **3** hinzu. Nach 10 min tropft man dann 440 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in Hexan) zu und röhrt weitere 30 min bei 0°C. Nun werden 88,9 ml Iodethan zugegeben und es wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird wieder auf 0°C gekühlt und mit 4 N Salzsäure neutralisiert. Die organische Phase wird mit Essigester verdünnt, mit Thiosulfat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird dann an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 95,13 g der Titelverbindung **13** als farbloses Öl erhalten werden.

30

35

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,93 ppm (t, 3H); 1,64 (quint, 2H); 2,52 (t, 2H); 3,46 (s, 2H); 3,75 (s, 3H)

12. 1-Oxobutylcyclopropancarbonsäuremethylester 14

Man setzt 95 g **13** analog 2. um und erhält 110 g der Titelverbindung **14** als farbloses Öl.

5

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,91 ppm (t, 3H); 1,43 (s, 4H); 1,61 (quint, 2H); 2,81 (t, 2H); 3,75 (s, 3H)

10

13. 1-(2-Propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester 15

Man setzt 113 g **14** analog 3. um und erhält 78 g der Titelverbindung **15** als farbloses Öl.

15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,91 ppm (t, 3H); 1,00 (m, 2H); 1,04 (m, 2H); 1,40 (m, 2H); 2,04 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,93-3,98 (m, 4H)

14. 1-(2-Propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanmethanol 16

20

Man setzt 52 g **15** analog 4. um und erhält 41,50 g der Titelverbindung **16** als farbloses Öl.

25

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,40 ppm (m, 2H); 0,68 (m, 2H); 0,93 (t, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,98 (t, OH); 3,50 (d, 2H); 3,98 (m, 4H)

15. 1-(2-Propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropancarbaldehyd 17

30

Man setzt 25,65 g **16** analog 5. um und erhält 19,62 g der Titelverbindung **17** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,92 ppm (t, 3H); 1,10 (s, 4H); 1,42 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 3,98 (m, 4H); 9,58 (s, 1H)

35

16. 2-(1-Ethenylcyclopropyl)-2-propyl-1,3-dioxolan 18

Man setzt 4,2 g **17** analog 6. um und erhält 4,15 g der Titelverbindung **18** als farbloses Öl.

5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,54 ppm (m, 2H); 0,80 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 3,96 (m, 4H); 4,94 (d, 1H); 4,95 (d, 1H); 6,23 (dd, 1H)

17. 1-(2-Propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanethanol 19

10 Man setzt 4,15 g **18** analog 7. um und erhält 2,71 g der Titelverbindung **19** als farbloses Öl.

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,22 ppm (m, 2H); 0,69 (m, 2H); 0,94 (t, 3H); 3,65 (t, OH); 3,70 (m, 2H); 3,94 (m, 4H)

18. 4-Methylbenzolsulfonsäure 2-[1-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]ethylester **20**

20 Man setzt 1,85 g **19** analog 8. um und erhält 1,41 g der Titelverbindung **20** als farbloses Öl.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,20 ppm (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 1,70 (t, 2H); 2,45 (s, 3H); 3,80 (m, 4H); 4,26 (t, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,80 (d, 2H)

19. 2-[1-[2-(Phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-2-propyl-1,3-dioxolan 21

30 Man setzt 1,41 g **20** analog 9. um und erhält 980 mg der Titelverbindung **21** als farbloses Öl.

35 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,65 (m, 2H); 0,92 (t, 3H); 1,75 (t, 2H); 3,12 (t, 2H); 3,94 (m, 4H); 7,30 (m, 5H)

20. 2-[1-[2-(Phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-2-propyl-1,3-dioxolan 22

40 Man setzt 910 mg **21** analog 10. um und erhält 722 mg der Titelverbindung **22** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,18 ppm (m, 2H); 0,62 (m, 2H); 0,86 (t, 3H); 1,32 (m, 2H); 1,58 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 3,81 (m, 4H); 7,57 (t, 2H); 7,65 (t, 1H); 7,90 (d, 2H)

5 21. 3-Oxoheptansäuremethylester **23**

Man setzt 118 ml Acetessigsäuremethylester **3** mit *n*-Iodpropan analog **11**. um und erhält 135 g der Titelverbindung **23** als farbloses Öl.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,91 ppm (t, 3H); 1,32 (hex, 2H); 1,59 (quint, 2H); 2,53 (t, 2H); 3,47 (s, 2H); 3,75 (s, 3H)

22. 1-Oxopentylcyclopropancarbonsäuremethylester **24**

15 Man setzt 135 g **23** analog **2**. um und erhält 123 g der Titelverbindung **24** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,90 ppm (t, 3H); 1,30 (hex, 2H); 1,42 (s, 4H); 1,58 (quint, 2H); 2,83 (t, 2H); 3,72 (s, 3H)

20 23. 1-(2-Butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester **25**

Man setzt 59 g **24** analog **3**. um und erhält 45 g der Titelverbindung **25** als farbloses Öl.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,89 ppm (t, 3H); 1,00 (m, 2H); 1,12 (m, 2H); 1,30 (m, 4H); 2,05 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,96 (m, 4H)

24. 1-(2-Butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanmethanol **26**

30 Man setzt 25 g **25** analog **4**. um und erhält 16,8 g der Titelverbindung **26** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,40 ppm (m, 2H); 0,69 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,32 (m, 4H); 1,84 (m, 2H); 3,02 (brs, OH); 3,50 (brs, 2H); 3,97 (m, 4H)

25. 1-(2-Butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropancarbaldehyd **27**

Man setzt 16,3 g **26** analog 5. um und erhält 16,0 g der Titelverbindung **27** als farbloses Öl.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,90 ppm (t, 3H); 1,10 (s, 4H); 1,33 (m, 4H); 1,90 (m, 2H); 3,98 (m, 4H); 9,58 (s, 1H)

26. 2-Butyl-2-(1-ethenylcyclopropyl)-1,3-dioxolan 28

10 Man setzt 5,0 g **27** analog 6. um und erhält 3,89 g der Titelverbindung **28** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,54 ppm (m, 2H); 0,80 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,30 (m, 4H); 1,79 (m, 2H); 3,94 (m, 4H); 4,94 (d, 1H); 4,95 (d, 1H); 6,22 (dd, 1H)

15 **27. 1-(2-Butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanethanol 29**

Man setzt 1,51 g **28** analog 7. um und erhält 1,10 g der Titelverbindung **29** als farbloses Öl.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,22 ppm (m, 2H); 0,69 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,31 (m, 4H); 1,60 (t, 2H); 1,83 (m, 2H); 3,63 (brs, OH); 3,70 (m, 2H); 3,94 (m, 4H)

28. 4-Methylbenzolsulfonsäure 2-[1-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]ethylester **30**

25 Man setzt 1,10 g **29** analog 8. um und erhält 1,05 g der Titelverbindung **30** als farbloses Öl.

30 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,20 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,70 (t, 2H); 2,47 (s, 3H); 3,80 (m, 4H); 4,24 (t, 2H); 7,33 (d, 2H); 7,79 (d, 2H)

29. 2-Butyl-2-[1-[2-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan 31

35 Man setzt 1,05 g **30** analog 9. um und erhält 675 mg der Titelverbindung **31** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,64 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,30 (m, 4H); 1,72 (m, 4H); 3,11 (m, 2H); 3,91 (m, 4H); 7,28 (m, 5H)

30. 2-Butyl-2-[1-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **32**

5

Man setzt 1,15 g **31** analog 10. um und erhält 913 mg der Titelverbindung **32** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,19 ppm (m, 2H); 0,64 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 1,28 (m, 6H); 1,72 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 3,82 (m, 4H); 7,58 (t, 2H); 7,68 (t, 1H); 7,92 (d, 2H)

10

31. 3-Oxoctansäuremethylester **33**

15

Man setzt 23 g Acetessigsäuremethylester **3** mit *n*-Iodbutan analog 11. um und erhält 29,4 g der Titelverbindung **33** als farbloses Öl.

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,90 ppm (t, 3H); 1,29 (m, 4H); 1,60 (m, 2H); 2,52 (t, 2H); 3,46 (s, 2H); 3,73 (s, 3H)

25

32. 1-Oxohexylcyclopropancarbonsäuremethylester **34**

Man setzt 18,3 g **33** analog 2. um und erhält 15,2 g der Titelverbindung **34** als farbloses Öl.

30

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,89 ppm (t, 3H); 1,30 (m, 4H); 1,45 (s, 4H); 1,60 (m, 2H); 2,81 (t, 2H); 3,75 (s, 3H)

33. 1-(2-Pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester **35**

35

30. Man setzt 15,1 g **34** analog 3. um und erhält 13,2 g der Titelverbindung **35** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,89 ppm (t, 3H); 1,00 (m, 2H); 1,14 (m, 2H); 1,30 (m, 6H); 2,05 (m, 2H); 3,69 (s, 3H); 3,92 (m, 4H)

35

34. 1-(2-Pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanmethanol **36**

Man setzt 10,0 g **35** analog 4. um und erhält 7,3 g der Titelverbindung **36** als farbloses Öl.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,40 ppm (m, 2H); 0,69 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,33 (m, 6H); 1,85 (m, 2H); 3,01 (t, OH); 3,50 (d, 2H); 3,97 (m, 4H)

35. 1-(2-Pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropancarbaldehyd 37

10 Man setzt 7,3 g **36** analog 5. um und erhält 5,9 g der Titelverbindung **37** als farbloses Öl.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,89 ppm (t, 3H); 1,10 (s, 4H); 1,24-1,47 (m, 6H); 1,90 (m, 2H); 3,98 (m, 4H); 9,58 (s, 1H)

15 36. 2-(1-Ethenylcyclopropyl)-2-pentyl-1,3-dioxolan 38

Man setzt 5,3 g **37** analog 6. um und erhält 1,98 g der Titelverbindung **38** als farbloses Öl.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,53 ppm (m, 2H); 0,80 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,20-1,45 (m, 6H); 1,77 (m, 2H); 3,96 (m, 4H); 4,96 (d, 1H); 4,97 (d, 1H); 6,23 (dd, 1H)

37. 1-(2-Pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanethanol 39

25 Man setzt 1,70 g **38** analog 7. um und erhält 1,20 g der Titelverbindung **39** als farbloses Öl.

30 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,23 ppm (m, 2H); 0,70 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,22-1,43 (m, 6H); 1,62 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 3,57 (brs, OH); 3,70 (m, 2H); 3,94 (m, 4H)

35 38. 4-Methylbenzolsulfonsäure 2-[1-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]ethylester 40

Man setzt 456 mg **39** analog 8. um und erhält 620 mg der Titelverbindung **40** als farbloses Öl.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,20 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,29 (m, 6H); 1,63 (m, 2H); 1,72 (t, 2H); 2,47 (s, 3H); 3,80 (m, 4H); 4,25 (t, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,80 (d, 2H)

39. 2-Pentyl-2-[1-[2-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan 41

10 Man setzt 610 mg **40** analog 9. um und erhält 499 mg der Titelverbindung **41** als farbloses Öl.

14 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,21 ppm (m, 2H); 0,63 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,19-1,42 (m, 6H); 1,72 (m, 4H); 3,10 (m, 2H); 3,90 (m, 4H); 7,30 (m, 5H)

40. 2-Pentyl-2-[1-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan 42

15 Man setzt 318 mg **41** analog 10. um und erhält 287 mg der Titelverbindung **42** als farbloses Öl.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,17 ppm (m, 2H); 0,62 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 1,23 (m, 6H); 1,58 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 3,39 (m, 2H); 3,83 (m, 4H); 7,59 (t, 2H); 7,67 (t, 1H); 7,92 (d, 2H)

25 41. 3-Oxononansäuremethylester 43

Man setzt 53,5 ml Acetessigsäuremethylester **3** mit *n*-Iodpentan analog 11. um und erhält 87,9 g der Titelverbindung **43** als farbloses Öl.

30 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,88 ppm (t, 3H); 1,29 (m, 6H); 1,60 (m, 2H); 2,53 (t, 2H); 3,45 (s, 2H); 3,74 (s, 3H)

42. 1-Oxoheptylcyclopropancarbonsäuremethylester 44

35 Man setzt 87,9 g **43** analog 2. um und erhält 99,6 g der Titelverbindung **44** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,88 ppm (t, 3H); 1,29 (m, 6H); 1,45 (s, 4H); 1,58 (m, 2H); 2,82 (t, 2H); 3,72 (s, 3H)

43. 1-(2-Hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester **45**

5

Man setzt 102,4 g **44** analog 3. um und erhält 85,86 g der Titelverbindung **45** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,89 ppm (t, 3H); 1,00 (m, 2H); 1,15 (m, 2H); 1,30 (m, 8H); 2,05 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,94 (m, 4H)

44. 1-(2-Hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanmethanol **46**

15 Man setzt 63,45 g **45** analog 4. um und erhält 51,92 g der Titelverbindung **46** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,40 ppm (m, 2H); 0,70 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,32 (m, 8H); 1,87 (m, 2H); 3,01 (brs, OH); 3,51 (d, 2H); 3,97 (m, 4H)

20 45. 1-(2-Hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropancarbaldehyd **47**

Man setzt 10 g **46** analog 5. um und erhält 7,9 g der Titelverbindung **47** als farbloses Öl.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,89 ppm (t, 3H); 1,10 (s, 4H); 1,29 (m, 8H); 1,90 (m, 2H); 3,97 (m, 4H); 9,60 (s, 1H)

46. 2-(1-Ethenylcyclopropyl)-2-hexyl-1,3-dioxolan **48**

30 Man setzt 5,65 g **47** analog 6. um und erhält 4,9 g der Titelverbindung **48** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,57 ppm (m, 2H); 0,80 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,32 (m, 8H); 1,78 (m, 2H); 3,95 (m, 4H); 4,98 (d, 1H); 4,99 (d, 1H); 6,23 (dd, 1H)

35

47. 1-(2-Hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanethanol **49**

Man setzt 3,6 g **48** analog 7. um und erhält 2,9 g der Titelverbindung **49** als farbloses Öl.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,22 ppm (m, 2H); 0,69 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,30 (m, 8H); 1,60 (t, 2H); 1,85 (m, 2H); 3,57 (brs, OH); 3,69 (m, 2H); 3,95 (m, 4H)

48. 4-Methylbenzolsulfonsäure 2-[1-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]ethylester 50

15 Man setzt 2,1 g **49** analog 8. um und erhält 2,3 g der Titelverbindung **50** als farbloses Öl.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,22 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,29 (m, 8H); 1,68 (m, 2H); 1,73 (t, 2H); 2,48 (s, 3H); 3,84 (m, 4H); 4,29 (t, 2H); 7,38 (d, 2H); 7,82 (d, 2H)

49. 2-Hexyl-2-[1-[2-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan 51

20 Man setzt 2,3 g **50** analog 9. um und erhält 1,98 g der Titelverbindung **51** als farbloses Öl.

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,20 ppm (m, 2H); 0,61 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,19-1,42 (m, 8H); 1,73 (m, 4H); 3,10 (m, 2H); 3,91 (m, 4H); 7,30 (m, 5H)

25 50. 2-Hexyl-2-[1-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan 52

Man setzt 1,98 g **51** analog 10. um und erhält 1,50 g der Titelverbindung **52** als farbloses Öl.

30 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,18 ppm (m, 2H); 0,63 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,28 (m, 8H); 1,58 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 3,82 (m, 4H); 7,58 (t, 2H); 7,67 (t, 1H); 7,92 (d, 2H)

51. 3-Oxodecansäuremethylester 53

35

Man setzt 30 ml Acetessigsäuremethylester **3** mit *n*-Iodhexan analog 11. um und erhält 57,8 g der Titelverbindung **53** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,88 ppm (t, 3H); 1,29 (m, 6H); 1,60 (m, 2H); 2,53 (t, 2H); 3,45 (s, 2H); 3,74 (s, 3H)

5

52. 1-Oxoocetyl cyclopropancarbonsäuremethylester 54

Man setzt 57,8 g 53 analog 2. um und erhält 62,6 g der Titelverbindung 54 als
10 farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,88 ppm (t, 3H); 1,30 (m, 10H); 1,40 (s, 4H); 2,82 (t, 2H); 3,68 (s, 3H)

15 **53. 1-(2-Heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester 55**

Man setzt 16,2 g 54 analog 3. um und erhält 13,9 g der Titelverbindung 55 als
farbloses Öl.

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,89 ppm (t, 3H); 1,00 (m, 2H); 1,12 (m, 2H); 1,30 (m, 10H); 2,05 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,93 (m, 4H)

54. 1-(2-Heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanmethanol 56

25 Man setzt 9,6 g 55 analog 4. um und erhält 7,9 g der Titelverbindung 56 als
farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,40 ppm (m, 2H); 0,70 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,30 (m, 10H); 1,87 (m, 2H); 3,00 (d, OH); 3,51 (d, 2H); 3,98 (m, 4H)

30 **55. 1-(2-Heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropancarbaldehyd 57**

Man setzt 11,4 g 56 analog 5. um und erhält 7,6 g der Titelverbindung 57 als
farbloses Öl.

35 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,89 ppm (t, 3H); 1,10 (s, 4H); 1,30 (m, 10H); 1,90 (m, 2H); 3,98 (m, 4H); 9,58 (s, 1H)

56. 2-(1-Ethenylcyclopropyl)-2-heptyl-1,3-dioxolan 58

Man setzt 3,2 g **57** analog 6. um und erhält 2,4 g der Titelverbindung **58** als
5 farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,54 ppm (m, 2H); 0,80 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,30
(m, 10H); 1,78 (m, 2H); 3,95 (m, 4H); 4,95 (d, 1H); 4,96 (d, 1H); 6,23 (dd, 1H)

10

57. 1-(2-Heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanethanol 59

Man setzt 2,4 g **58** analog 7. um und erhält 1,8 g der Titelverbindung **59** als
15 farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,70 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,30
(m, 10H); 1,61 (t, 2H); 1,84 (m, 2H); 3,57 (brs, OH); 3,70 (m, 2H); 3,95 (m, 4H)

20 **58. 4-Methylbenzolsulfonsäure 2-[1-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]ethylester 60**

Man setzt 1,6 g **59** analog 8. um und erhält 1,34 g der Titelverbindung **60** als
farbloses Öl.

25

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,30
(m, 10H); 1,68 (m, 2H); 1,75 (t, 2H); 2,47 (s, 3H); 3,86 (m, 4H); 4,30 (t, 3H); 7,37
(d, 2H); 7,79 (d, 2H)

30 **59. 2-Heptyl-2-[1-[2-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan 61**

Man setzt 920 mg **60** analog 9. um und erhält 743 mg der Titelverbindung **61** als
farbloses Öl.

35 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,20 ppm (m, 2H); 0,58 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,30
(m, 10H); 1,72 (m, 4H); 3,08 (m, 2H); 3,91 (m, 4H); 7,30 (m, 5H)

60. 2-Heptyl-2-[1-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan 62

Man setzt 450 mg **61** analog 10. um und erhält 356 mg der Titelverbindung **62** als farbloses Öl.

5

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,18 ppm (m, 2H); 0,63 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,27 (m, 10H); 1,58 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 3,39 (m, 2H); 3,82 (m, 4H); 7,60 (t, 2H); 7,68 (t, 1H); 7,92 (d, 2H)

10

15 **Beispiel 1**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secochoesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **66**

20 61. Aus 0,18 ml Diisopropylamin und 0,57 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan) wird in 20 ml THF bei -78°C unter Stickstoff Lithiumdiisopropylamid bereitet. Dazu tropft man 380 mg des Sulfons **12** in 1 ml THF und röhrt 30 min bei -78°C nach. Anschließend werden 200 mg des Aldehydes **2** in 0,5 ml THF zugegeben und es wird weitere 30 min nachgerührt. Man quencht mit 25 Natriumchlorid-Lösung, extrahiert mit Diethylether, wäscht mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 189 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-23-phenylsulfonyl-26,27-cyclo-9,10-secochoesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **63** als 30 farbloser Schaum anfallen.

62. Man legt 150 mg **63** in 5 ml Methanol unter Stickstoff vor und gibt 10 ml gesättigter, methanolischer Dinatriumhydrogenphosphat-Lösung zu und röhrt 15 min bei Raumtemperatur. Anschließend werden 650 mg Natriumamalgam (5%) zugegeben und es wird 1 h nachgerührt. Man dekantiert vom entstandenen Quecksilber ab und extrahiert das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan. Nach Waschen der organischen Phase mit Natriumchlorid-Lösung wird über

Natriumsulfat getrocknet, das Solvens entfernt und der Rückstand an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei nacheinander 65 mg (*5Z,7E,22E*)-(1*S,3R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **64** und 70 mg (*5Z,7E*)-(1*S,3R,22S*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **65** als farblose Schäume anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **64**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,25 (m, 2H); 0,48 (m, 2H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,98 (d, 3H); 1,32 (s, 3H); 3,80 (m, 4H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,20 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); **65**: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,23 (m, 2H); 0,52 (s, 3H); 0,58 (m, 2H); 0,85 (d, 3H); 0,85 (s, 18H); 1,32 (s, 3H); 3,55 (m, 1H); 3,82 (m, 4H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

15 63. Man löst 35 mg **64** in 10 ml Dichlormethan/Methanol (1:9) und röhrt unter Stickstoff bei Raumtemperatur mit 350 mg Dowex-Ionentauscher (aktiviert) für 48 h. Anschließend filtriert man, wäscht das Filtrat mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat, engt ein und chromatographiert den Rückstand an Silicagel mit Essigester/Hexan, wobei 13 mg der Titelverbindung **66** als farbloser Schaum anfallen.

20 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,78 (m, 2H); 1,01 (d, 3H); 1,20 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,39 (m, 1H); 4,98 (s, 1H); 5,30 (s, 1H); 5,32 (m, 2H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

Beispiel 2

30 64. (*5Z,7E*)-(1*S,3R,22S*)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **67**

Man setzt 11 mg **65** in Analogie zu 63. um und erhält 4,4 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

35 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 0,89 (t, 3H); 0,90 (m, 4H); 2,08 (s, 3H); 3,57 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,97 (s, 1H); 5,30 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

Beispiel 3

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **71**

65. Man setzt 573 mg des Aldehydes **2** mit 700 mg des Sulfons **22** in Analogie zu 61. um und erhält 687 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-23-phenylsulfonyl-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **68** als farblosen Schaum.

66. 500 mg **68** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 189 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen, **69** und 156 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **70** als farblose Schäume anfallen.

1H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **69**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,23 (m, 2H); 0,48 (m, 2H); 0,51 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 0,99 (d, 3H); 3,89 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,20 (m, 2H); 5,99 (d, 1H); 6,22 (d, 1H) **70**: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,23 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,60 (m, 2H); 0,83 (t, 3H); 0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 18H); 3,61 (m, 1H); 3,88 (m, 4H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,85 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

25 67. Man behandelt 180 mg **69** analog 63. und erhält 85 mg der Titelverbindung **71** als farblosen Schaum.

30 1H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,72 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 1,00 (d, 3H); 1,15 (m, 2H); 1,51 (hex, 2H); 2,37 (t, 2H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,30 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 4

35 68. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **72**

Man setzt 140 mg **70** in Analogie zu 63. um und erhält 39 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0,53 ppm (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 0,89 (t, 3H); 0,90 (m, 4H); 2,38 (t, 2H); 3,56 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

Beispiel 5

10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **76**

15 69. Man setzt 573 mg des Aldehydes **2** mit 300 mg des Sulfons **32** in Analogie zu 61. um und erhält 420 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-23-phenylsulfonyl-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **73** als farblosen Schaum.

20 70. 250 mg **73** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 98 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **74** und 82 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **75** als farblose Schäume anfallen.

25 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): **74**: δ = 0,03 ppm (s, 12H); 0,21 (m, 2H); 0,47 (m, 2H); 0,51 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,88 (t, 3H); 0,98 (d, 3H); 3,86 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,18 (m, 2H); 5,99 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)
75: δ = 0,03 ppm (s, 12H); 0,21 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,58 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 0,89 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 3,57 (m, 1H); 3,86 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)

30 71. Man behandelt 65 mg **74** analog 63. und erhält 28 mg der Titelverbindung **76** als farblosen Schaum.

35 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0,53 ppm (s, 3H); 0,71 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,00 (d, 3H); 1,10 (m, 2H); 2,38 (t, 2H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,29 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,37 (d, 1H)

Beispiel 6

72. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **77**

Man setzt 82 mg **75** in Analogie zu 63. um und erhält 34 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 0,89 (t, 3H); 0,90 (m, 4H); 2,36 (t, 2H); 3,55 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,37 (d, 1H)

15

Beispiel 7

20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **81**

73. Man setzt 171 mg des Aldehydes **2** mit 210 mg des Sulfons **42** in Analogie zu 61. um und erhält 194 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-23-phenylsulfonyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **78** als farblosen Schaum.

74. 175 mg **78** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 65 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **79** und 40 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **80** als farblose Schäume anfallen.

35

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **79**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,22 (m, 2H); 0,45 (m, 2H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,85 (t, 3H); 0,98 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,18 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); **80**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,22 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,58 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 0,89 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 3,56 (m, 1H); 3,86 (m, 4H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)

15 75. Man behandelt 64 mg **79** analog 63. und erhält 26 mg der Titelverbindung **81** als farblosen Schaum.

20 10 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,70 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 0,99 (d, 3H); 1,10 (m, 2H); 2,37 (t, 2H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,30 (s, 1H); 5,31 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

15 **Beispiel 8**

25 76. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **82**

30 20 Man setzt 35 mg **80** in Analogie zu 63. um und erhält 174 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

25 10 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 0,90 (t, 3H); 0,91 (m, 4H); 2,37 (t, 2H); 3,56 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

25 **Beispiel 9**

30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **86**

35 77. Man setzt 573 mg des Aldehydes **2** mit 1,07 g des Sulfons **52** in Analogie zu 61. um und erhält 432 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-23-phenylsulfonyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **83** als farblosen Schaum.

35 78. 432 mg **83** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 93 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-

dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **84** und 48 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **85** als farblose Schäume anfallen.

5

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **84**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,20 (m, 2H); 0,46 (m, 2H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,88 (t, 3H); 0,99 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,20 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)

85: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,20 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,87 (t, 3H);

10 0,88 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 3,55 (m, 1H); 3,84 (m, 4H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

79. Man behandelt 93 mg **84** analog 63. und erhält 31 mg der Titelverbindung **86** als farblosen Schaum.

15

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,69 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 1,00 (d, 3H); 1,08 (m, 2H); 2,36 (t, 2H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 5,27 (m, 2H); 5,99 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

20

Beispiel 10

25 80. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **87**

Man setzt 48 mg **85** in Analogie zu 63. um und erhält 16 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

30

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,86 (d, 3H); 0,88 (t, 3H); 0,90 (m, 4H); 2,35 (t, 2H); 3,55 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

35

Beispiel 11

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxoctyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol 91

81. Man setzt 460 mg des Aldehydes 2 mit 600 mg des Sulfons 62 in Analogie zu

5 61. um und erhält 532 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)-23-phenylsulfonyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol 88 als farblosen Schaum.

82. 500 mg 88 werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 145 mg

10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen 89 und 158 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol 90 als farblose Schäume anfallen.

15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 89: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,21 (m, 2H); 0,45 (m, 2H); 0,52 (s, 3H); 0,87 (s, 18H); 0,87 (t, 3H); 0,99 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,20 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)

90: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,21 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,54 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 0,88 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 3,54 (m, 1H); 3,84 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

83. Man behandelt 121 mg 89 analog 63. und erhält 52 mg der Titelverbindung 91 als farblosen Schaum.

25

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,70 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 0,99 (d, 3H); 1,10 (m, 2H); 2,36 (t, 2H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,30 (m, 2H); 5,99 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 12

30

84. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoctyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol 92

Man setzt 130 mg 90 in Analogie zu 63. um und erhält 41 mg der Titelverbindung 92 als farblosen Schaum.

35

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,86 (d, 3H); 0,87 (t, 3H); 0,90 (m, 4H); 2,36 (t, 2H); 3,55 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

5 Synthese der Ausgangsverbindungen in der 24-Methylen-24-homo-Reihe

85. (E)-3-[1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propensäuremethylester 93

Man legt 3,2 g Natriumhydrid-Suspension (60% in Paraffinöl) in 750 ml THF vor,
10 kühlt unter Stickstoff auf 0°C und gibt 10,9 g Dimethylphosphonoessigsäuremethylester hinzu. Anschließend werden 7,5 g des Aldehydes 7 in 15 ml THF zugetropft und es wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Nun quencht man vorsichtig mit Natriumchlorid-Lösung, extrahiert mit Essigester, wäscht mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und
15 entfernt das Solvens. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 9,5 g der Titelverbindung 93 als farbloses Öl anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,73 ppm (m, 2H); 1,09 (m, 2H); 1,45 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,95 (m, 4H); 5,79 (d, 1H); 7,18 (d, 1H)

20 86. 3-[1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropan]-1-propanol 94

Man legt 100 ml flüssigen Ammoniak vor und gibt portionsweise 2 g Lithium hinzu. Anschließend tropft man 3,1 g 93 in 20 ml THF zu und röhrt über Nacht bei
25 Raumtemperatur nach, wobei der Ammoniak abdampft. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 1,5 g der Titelverbindung 94 als farbloses Öl erhält.

30 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,29 ppm (m, 2H); 0,62 (m, 2H); 1,40 (s, 3H); 1,51-1,70 (m, 4H); 3,62 (t, 2H); 3,90 (m, 4H)

35 87. 4-Methylbenzolsulfonsäure 3-[1-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propylester 95

Man setzt 350 mg **94** analog 8. um, wobei 405 mg der Titelverbindung **95** als farbloses Öl anfallen.

1H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,19 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 1,32 (s, 3H); 1,44 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,02 (t, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,79 (d, 2H)

88. 2-Methyl-2-[1-[3-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan 96

10 Man setzt 400 mg **95** analog 9. um, wobei 380 mg der Titelverbindung **96** als farbloses Öl anfallen.

1H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,27 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 1,38 (s, 3H); 1,61 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,92 (t, 2H); 3,89 (m, 4H); 7,28 (m, 5H)

15 89. 2-Methyl-2-[1-[3-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan 97

Man setzt 375 mg **96** analog 10. um, wobei 268 mg der Titelverbindung **97** als farbloses Öl erhalten werden.

20 **1**H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,20 ppm (m, 2H); 0,62 (m, 2H); 1,31 (s, 3H); 1,52 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 3,12 (t, 2H); 3,83 (m, 4H); 7,58 (t, 2H); 7,66 (t, 1H); 7,91 (d, 2H)

25 90. (E)-3-[1-(2-Propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propensäuremethylester 98

Man setzt 6,0 g des Aldehydes **17** analog 85. um und erhält 6,7 g der Titelverbindung **98** als farbloses Öl.

1H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,70 ppm (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 0,90 (m, 2H); 1,03

30 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,95 (m, 4H); 5,70 (d, 1H); 7,25 (d, 1H)

91. 3-[1-(2-Propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropan]-1-propanol 99

Man setzt 6,7 g **98** analog 86. um, wobei man 5,3 g der Titelverbindung **99** als farbloses Öl erhält.

35 **1**H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,92 (t, 3H); 3,62 (t, 2H); 3,90 (m, 4H)

92. 4-Methylbenzolsulfonsäure
yil)cyclopropyl]propylester **100** 3-[1-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-

5 Man setzt 1,3 g **99** analog 8. um, wobei 1,52 g der Titelverbindung **100** als
farbloses Öl anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,12 ppm (m, 2H); 0,57 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 2,47
(s, 3H); 3,83 (m, 4H); 4,02 (t, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,79 (d, 2H)

10 93. 2-[1-[3-(Phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-2-propyl-1,3-dioxolan **101**

Man setzt 1,5 g **100** analog 9. um, wobei 1,11 g der Titelverbindung **96** als
farbloses Öl anfallen.

15 94. 2-[1-[3-(Phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-2-propyl-1,3-dioxolan **102**
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,20 ppm (m, 2H); 0,58 (m, 2H); 0,91 (t, 3H); 2,91
(t, 2H); 3,88 (m, 4H); 7,28 (m, 5H)

20 95. (E)-3-[1-(2-Butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propensäuremethylester **103**
Man setzt 1,1 g **101** analog 10. um, wobei 785 mg der Titelverbindung **102** als
farbloses Öl erhalten werden.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,17 ppm (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 3,10
(t, 2H); 3,85 (m, 4H); 7,58 (t, 2H); 7,67 (t, 1H); 7,90 (d, 2H)

30 95. (E)-3-[1-(2-Butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propensäuremethylester **103**

Man setzt 5,0 g des Aldehydes **27** analog 85. um und erhält 4,6 g der
Titelverbindung **103** als farbloses Öl.

35 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,70 ppm (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,04 (m, 2H); 1,30
(m, 4H); 1,79 (m, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,96 (m, 4H); 5,71 (d, 1H); 7,25 (d, 1H)

96. 3-[1-(2-Butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropan]-1-propanol 104

Man setzt 1,5 g **103** analog 86. um, wobei man 1,09 g der Titelverbindung **104** als
5 farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,92 (t, 3H); 3,61
(t, 2H); 3,92 (m, 4H)

10 **97. 4-Methylbenzolsulfonsäure 3-[1-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propylester 105**

Man setzt 1,09 g **104** analog 8. um, wobei 1,36 g der Titelverbindung **105** als
farbloses Öl anfallen.

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,12 ppm (m, 2H); 0,58 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 2,47
(s, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,02 (t, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,80 (d, 2H)

20 **98. 2-Butyl-2-[1-[3-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan 106**

Man setzt 800 mg **105** analog 9. um, wobei 967 mg der Titelverbindung **106** als
farbloses Öl anfallen.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,20 ppm (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 2,89
(t, 2H); 3,85 (m, 4H); 7,27 (m, 5H)

99. **2-Butyl-2-[1-[3-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan 107**

Man setzt 950 g **106** analog 10. um, wobei 634 mg der Titelverbindung **107** als
30 farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,15 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 3,09
(t, 2H); 3,83 (m, 4H); 7,58 (t, 2H); 7,68 (t, 1H); 7,91 (d, 2H)

100. (*E*)-3-[1-(2-Pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propensäuremethylester **108**

35 Man setzt 1,8 g des Aldehydes **37** analog 85. um und erhält 1,1 g der
Titelverbindung **108** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,70 ppm (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 1,03 (m, 2H); 1,30 (m, 6H); 3,72 (s, 3H); 3,95 (m, 4H); 5,71 (d, 1H); 7,24 (d, 1H)

5 101. 3-[1-(2-Pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropan]-1-propanol **109**

Man setzt 2,68 g **108** analog 86. um, wobei man 1,57 g der Titelverbindung **109** als farbloses Öl erhält.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 3,61 (t, 2H); 3,91 (m, 4H)

102. 4-Methylbenzolsulfonsäure 3-[1-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propylester **110**

15 Man setzt 590 mg **109** analog 8. um, wobei 456 g der Titelverbindung **110** als farbloses Öl anfallen.

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,18 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 2,48 (s, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,02 (t, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,81 (d, 2H)

103. 2-Pentyl-2-[1-[3-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **111**

25 Man setzt 350 mg **110** analog 9. um, wobei 272 mg der Titelverbindung **111** als farbloses Öl anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,19 ppm (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 2,87 (t, 2H); 3,85 (m, 4H); 7,28 (m, 5H)

30 104. 2-Pentyl-2-[1-[3-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **112**

Man setzt 245 mg **111** analog 10. um, wobei 191 mg der Titelverbindung **112** als farbloses Öl erhalten werden.

35 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,14 ppm (m, 2H); 0,57 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 3,09 (t, 2H); 3,82 (m, 4H); 7,58 (t, 2H); 7,67 (t, 1H); 7,89 (d, 2H)

105. (*E*)-3-[1-(2-Hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propensäuremethylester **113**

Man setzt 5,65 g des Aldehydes **47** analog **85**. um und erhält 4,81 g der
5 Titelverbindung **113** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,70 ppm (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,04 (m, 2H); 1,29
(m, 8H); 3,72 (s, 3H); 3,96 (m, 4H); 5,71 (d, 1H); 7,25 (d, 1H)

10 106. 3-[1-(2-Hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropan]-1-propanol **114**

Man setzt 2,0 g **113** analog **86**. um, wobei man 1,7 g der Titelverbindung **114** als
farbloses Öl erhält.

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,22 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 3,62
(t, 2H); 3,90 (m, 4H)

107. 4-Methylbenzolsulfonsäure 3-[1-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-
yl)cyclopropyl]propylester **115**

20

Man setzt 1,7 mg **114** analog **8**. um, wobei 1,6 g der Titelverbindung **115** als
farbloses Öl anfallen.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,20 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,91 (t, 3H); 2,49
(s, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,03 (t, 2H); 7,36 (d, 2H); 7,81 (d, 2H)

108. 2-Hexyl-2-[1-[3-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **116**

30 Man setzt 1,5 mg **115** analog **9**. um, wobei 1,37 g der Titelverbindung **116** als
farbloses Öl anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,19 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 2,87
(t, 2H); 3,85 (m, 4H); 7,30 (m, 5H)

109. 2-Hexyl-2-[1-[3-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **117**

35

Man setzt 654 mg **116** analog **10**. um, wobei 630 mg der Titelverbindung **117** als
farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,14 ppm (m, 2H); 0,58 (m, 2H); 0,86 (t, 3H); 3,09 (t, 2H); 3,82 (m, 4H); 7,57 (t, 2H); 7,65 (t, 1H); 7,89 (d, 2H)

5 110. (E)-3-[1-(2-Heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propensäuremethylester **118**

Man setzt 2,2 g des Aldehydes **57** analog **85.** um und erhält 1,7 g der Titelverbindung **118** als farbloses Öl.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,70 ppm (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,04 (m, 2H); 1,29 (m, 10H); 3,72 (s, 3H); 3,95 (m, 4H); 5,71 (d, 1H); 7,25 (d, 1H)

111. 3-[1-(2-Heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropan]-1-propanol **119**

15 Man setzt 1,6 g **118** analog **86.** um, wobei man 987 mg der Titelverbindung **119** als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 3,62 (t, 2H); 3,90 (m, 4H)

20 112. 4-Methylbenzolsulfonsäure 3-[1-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propylester **120**

Man setzt 900 mg **119** analog **8.** um, wobei 1,3 g der Titelverbindung **120** als farbloses Öl anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,22 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 2,48 (s, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,03 (t, 2H); 7,37 (d, 2H); 7,81 (d, 2H)

30 113. 2-Heptyl-2-[1-[3-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **121**

Man setzt 1,3 mg **120** analog **9.** um, wobei 921 mg der Titelverbindung **121** als farbloses Öl anfallen.

35 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,22 ppm (m, 2H); 0,62 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 2,90 (t, 2H); 3,85 (m, 4H); 7,30 (m, 5H)

114. 2-Heptyl-2-[1-[3-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan 122

Man setzt 456 mg **121** analog 10. um, wobei 376 mg der Titelverbindung **122** als

5 farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,17 ppm (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 3,10
(t, 2H); 3,82 (m, 4H); 7,58 (t, 2H); 7,67 (t, 1H); 7,90 (d, 2H)

10 Beispiel 13

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **126**

15 115. Man setzt 343 mg des Aldehydes **2** mit 260 mg des Sulfons **97** analog 61. um und erhält 402 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-23-phenylsulfonyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **123** als farblosen Schaum.

20 116. Man setzt 400 mg **123** in Analogie zu 62. um, wobei nacheinander 123 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **124** und 70 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **125** als farblose Schäume anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **124**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,23 (m, 2H); 0,52 (s, 3H); 0,55 (d, 2H); 0,86 (s, 18H); 0,86 (d, 3H); 1,32 (s, 3H); 3,83 (m, 4H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,22 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)
30 **125**: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,23 (m, 2H); 0,52 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,85 (d, 3H); 0,86 (s, 18H); 1,32 (s, 3H); 3,61 (m, 1H); 3,82 (m, 4H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

35 117. Man setzt 98 mg **124** analog 63. um, wobei man 43 mg der Titelverbindung **126** als farblosen Schaum erhält.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,78 (m, 2H); 1,00 (d, 3H); 1,20 (m, 2H); 2,00 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,99 (s, 1H); 5,28 (m, 2H); 5,30 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

5 **Beispiel 14**

118. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **127**

10 Man setzt 61 mg **125** in Analogie zu 63. um und erhält 24 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

15 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,56 ppm (s, 3H); 0,80 (m, 2H); 0,86 (d, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,18 (m, 2H); 2,03 (s, 3H); 3,67 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,99 (s, 1H); 5,32 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

Beispiel 15

20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **131**

25 119. Man setzt 570 mg des Aldehydes **2** mit 780 mg des Sulfons **102** in Analogie zu 61. um und erhält 606 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-23-phenylsulfonyl-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **128** als farblosen Schaum.

30 120. 600 mg **128** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 230 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **129** und 186 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **130** als farblose Schäume anfallen.

35 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **129**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,18 (m, 2H); 0,50 (m, 2H); 0,51 (s, 3H); 0,84 (s, 18H); 0,85 (t, 3H); 0,96 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,17 (m,

1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,25 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

130: $\delta = 0,03$ ppm (s, 12H); 0,19 (m, 2H); 0,50 (s, 3H); 0,56 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 0,88 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 3,57 (m, 1H); 3,86 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H);

5 4,81 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

121. Man behandelt 220 mg **129** analog 63. und erhält 73 mg der Titelverbindung **131** als farblosen Schaum.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 0,56$ ppm (s, 3H); 0,73 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 1,00 (d, 3H); 1,11 (m, 2H); 2,26 (t, 2H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,35 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

Beispiel 16

15 122. $(5Z,7E)-(1S,3R,22S)$ -25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **132**

20 Man setzt 180 mg **130** in Analogie zu 63. um und erhält 38 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 0,53$ ppm (s, 3H); 0,70 (m, 2H); 0,88 (d, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,12 (m, 2H); 2,19 (t, 2H); 3,62 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

25

Beispiel 17

$(5Z,7E,22E)-(1S,3R)$ -25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **136**

30 123. Man setzt 286 mg des Aldehydes **2** mit 390 mg des Sulfons **107** in Analogie zu 61. um und erhält 325 mg $(5Z,7E)-(1S,3R)$ -1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-23-phenylsulfonyl-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **133** als farblosen Schaum.

124. 200 mg **133** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 85 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **134** und 70 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **135** als farblose Schäume anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **134**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,18 (m, 2H); 0,51 (m, 2H); 0,52 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,87 (t, 3H); 0,99 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,18 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)

135: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,22 (m, 2H); 0,55 (s, 3H); 0,58 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 0,89 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 3,68 (m, 1H); 3,90 (m, 4H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,85 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

15

125. Man behandelt 43 mg **134** analog 63. und erhält 23 mg der Titelverbindung **136** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,70 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 0,98 (d, 3H); 1,10 (m, 2H); 2,27 (t, 2H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,28 (m, 2H); 5,99 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

Beispiel 18

126. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **137**

Man setzt 48 mg **135** in Analogie zu 63. um und erhält 23 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

30

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,71 (m, 2H); 0,87 (d, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,12 (m, 4H); 2,23 (t, 2H); 3,64 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

35

Beispiel 19

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol 141

127. Man setzt 286 mg des Aldehydes **2** mit 185 mg des Sulfons **112** in Analogie

5 zu 61. um und erhält 187 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-23-phenylsulfonyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **138** als farblosen Schaum.

10 128. 125 mg **138** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 35 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **139** und 27 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-

15 5,7,10(19)-trien-22-ol **140** als farblose Schäume anfallen.

1H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **139**: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,17 (m, 2H); 0,52 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,87 (t, 3H); 0,98 (d, 3H); 3,84 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,24 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

140: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,18 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 0,89 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 3,62 (m, 1H); 3,84 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

25 129. Man behandelt 35 mg **139** analog 63. und erhält 16 mg der Titelverbindung **141** als farblosen Schaum.

1H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,56 ppm (s, 3H); 0,70 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 0,98 (d, 3H); 1,09 (m, 2H); 2,23 (t, 2H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,97 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,29 (m, 2H); 5,99 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

Beispiel 20

130. **(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol 142**

5

Man setzt 25 mg **140** in Analogie zu 63. um und erhält 11 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,71 (m, 2H); 0,87 (d, 3H); 0,87 (t, 3H); 1,14 (m, 2H); 2,23 (t, 2H); 3,65 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

Beispiel 21

15 **(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol 146**

20 131. Man setzt 573 mg des Aldehydes **2** mit 630 mg des Sulfons **117** in Analogie zu 61. um und erhält 599 mg **(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-23-phenylsulfonyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol 143** als farblosen Schaum.

25 132. 500 mg **143** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 156 mg **(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen 144** und 98 mg **(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol 145** als farblose Schäume anfallen.

30

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **144**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,19 (m, 2H); 0,48 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,90 (t, 3H); 0,98 (d, 3H); 3,86 (m, 4H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,25 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

35 **145**: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,19 (m, 2H); 0,55 (s, 3H); 0,56 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 18H); 3,63 (m, 1H); 3,84 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

133. Man behandelt 95 mg **144** analog 63. und erhält 27 mg der Titelverbindung **146** als farblosen Schaum.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0,54 ppm (s, 3H); 0,71 (m, 2H); 0,86 (t, 3H); 1,00 (d, 3H); 1,12 (m, 2H); 2,22 (t, 2H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,25 (s, 1H); 5,25 (m, 2H); 5,99 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

Beispiel 22

10 134. $(5Z,7E)-(1S,3R,22S)$ -25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **147**

15 Man setzt 43 mg **145** in Analogie zu 63. um und erhält 14 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

19 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0,55 ppm (s, 3H); 0,73 (m, 2H); 0,85 (d, 3H); 0,86 (t, 3H); 1,13 (m, 2H); 2,21 (t, 2H); 3,64 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 23

20 $(5Z,7E,22E)-(1S,3R)$ -25-(1-Oxoctyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **151**

25 135. Man setzt 200 mg des Aldehydes **2** mit 200 mg des Sulfons **122** in Analogie zu 61. um und erhält 272 mg $(5Z,7E)-(1S,3R)$ -1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)-23-phenylsulfonyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **148** als farblosen Schaum.

30 136. 272 mg **148** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 78 mg $(5Z,7E,22E)-(1S,3R)$ -1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **149** und 110 mg $(5Z,7E)-(1S,3R,22S)$ -1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **150** als farblose Schäume anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **149**: δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,20 (m, 2H); 0,50 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 0,99 (d, 3H); 3,86 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 5,25 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

150: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,18 (m, 2H); 0,52 (s, 3H); 0,52 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 0,88 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 3,60 (m, 1H); 3,83 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

10 137. Man behandelt 70 mg **149** analog 63. und erhält 27 mg der Titelverbindung **151** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,70 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 0,99 (d, 3H); 1,10 (m, 2H); 2,22 (t, 2H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,30 (m, 2H); 5,99 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 24

138. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoctyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **152**

Man setzt 110 mg **150** in Analogie zu 63. um und erhält 38 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,72 (m, 2H); 0,89 (d, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,12 (m, 2H); 2,22 (t, 2H); 3,63 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,37 (d, 1H)

Ausgangsmaterialien in der 24-Hydroxymethylen-24a,24b-dihomo-Reihe

30 **139.** (E)-4-[1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]-3-buten-2-on **153**

Man legt 13,8 g Lithiumchlorid (wasserfrei) in 120 ml Acetonitril unter Stickstoff vor und gibt nacheinander 49,8 ml Oxopropylphosphonsäuredimethylester, 51,3 ml Diisopropyl-ethylamin und 5,4 g des Aldehydes **7** zu. Man röhrt 18 h bei Raumtemperatur und gibt dann Natriumchlorid-Lösung hinzu. Es wird mit Essigester extrahiert, mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über

Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 5,3 g der Titelverbindung als farbloses Öl anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,75 ppm (m, 2H); 1,10 (m, 2H); 1,42 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 3,96 (m, 4H); 6,00 (d, 1H); 7,10 (d, 1H)

5

140. 4-[1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]butan-2-on **154**

Man löst 1,23 g **153** in THF und fügt im Argon-Strom 200 mg Platin(IV)oxid zu. Mittels einer Hydrierapparatur hydriert man nun bis kein Wasserstoff mehr verbraucht wird, spült mit Stickstoff, filtriert und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 1,19 g der Titelverbindung **154** als farbloses Öl anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,64 (m, 2H); 1,38 (s, 3H); 1,70 (dd, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,64 (dd, 2H); 3,89 (m, 4H)

141. (*E*)-4-[1-(2-Propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]-3-buten-2-on **155**

Man setzt 2,0 g des Aldehydes **17** analog 139. um und erhält 2,1 g der Titelverbindung **155** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,70 ppm (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,09 (m, 2H); 1,40 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 3,97 (m, 4H); 5,92 (d, 1H); 7,18 (d, 1H)

25 142. 4-[1-(2-Propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]butan-2-on **156**

Man setzt 740 mg **155** analog 140. um und erhält 709 mg der Titelverbindung **156** als farbloses Öl.

30 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,19 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,91 (t, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,65 (t, 2H); 3,90 (m, 4H)

143. (*E*)-4-[1-(2-Butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]-3-buten-2-on **157**

35 Man setzt 3,0 g des Aldehydes **27** analog 139. um und erhält 2,7 g der Titelverbindung **157** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,72 ppm (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,08 (m, 2H); 1,31 (m, 4H); 1,78 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 3,97 (m, 4H); 5,91 (d, 1H); 7,17 (d, 1H)

144. 4-[1-(2-Butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]butan-2-on **158**

5

Man setzt 1,6 g **157** analog 140. um und erhält 1,42 g der Titelverbindung **158** als farbloses Öl.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,19 ppm (m, 2H); 0,61 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,32 (m, 4H); 1,67 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,68 (t, 2H); 3,90 (m, 4H)

145. (E)-4-[1-(2-Pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]-3-buten-2-on **159**

15 Man setzt 2,5 g des Aldehydes **37** analog 139. um und erhält 2,9 g der Titelverbindung **159** als farbloses Öl.

1H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,71 ppm (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,08 (m, 2H); 1,30 (m, 6H); 1,77 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 3,97 (m, 4H); 5,92 (d, 1H); 7,18 (d, 1H)

20 146. 4-[1-(2-Pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]butan-2-on **160**

Man setzt 1,7 g **159** analog 140. um und erhält 1,51 g der Titelverbindung **160** als farbloses Öl.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,19 ppm (m, 2H); 0,61 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,32 (m, 6H); 1,75 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,64 (m, 2H); 3,89 (m, 4H)

147. (E)-4-[1-(2-Hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]-3-buten-2-on **161**

30 Man setzt 3,44 g des Aldehydes **47** analog 139. um und erhält 2,3 g der Titelverbindung **161** als farbloses Öl.

1H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,72 ppm (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,08 (m, 2H); 1,29 (m, 8H); 1,77 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 3,96 (m, 4H); 5,92 (d, 1H); 7,18 (d, 1H)

35

148. 4-[1-(2-Hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]butan-2-on **162**

Man setzt 800 mg **161** analog **140** um und erhält 710 g der Titelverbindung **162** als farbloses Öl.

⁵ ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,18 ppm (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,29 (m, 8H); 1,63 (m, 2H); 1,74 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,65 (m, 2H); 3,90 (m, 4H)

Beispiel 25

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **168a** und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **168b**

¹⁰ 149. Man stellt eine Lösung von 1 mmol Lithiumdiisopropylamid in 5 ml THF her, kühlt auf -78°C und tropft 202 mg des Ketons **154** in 1 ml THF zu. Es wird 30 min bei -78°C gerührt und anschließend werden 229 mg des Aldehydes **2** in 1 ml THF zugetropft. Man röhrt weitere 30 min bei dieser Temperatur, quencht dann mit Natriumchlorid-Lösung, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein.

¹⁵ 200. Chromatographie des Rückstandes an Silicagel mit Essigester/Hexan ergibt 189 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-22-hydroxy-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **163** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt werden.

²⁵ 150. Eine Lösung von 60 mg **163**, 0,2 ml Essigsäureanhydrid, 0,11 ml Triethylamin und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) wird unter Stickstoff bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Man gibt nun Natriumhydrogencarbonat-Lösung zu, extrahiert mit Essigester, wäscht mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein, wobei man 172 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **164** als farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

³⁵ 151. Man löst 172 mg **164** in 10 ml Toluol, gibt unter Stickstoff 1 ml Diazabicycloundecan (DBU) zu und erhitzt für 30 min auf 40°C. Anschließend

wird eingeengt und der Rückstand an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 129 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **165** als farbloser Schaum

5 anfallen.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,21 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,60 (m, 2H); 0,86 (s, 18H); 1,09 (d, 3H); 1,33 (s, 3H); 3,83 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,94 (d, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,63 (dd, 1H)

152. Man löst 130 mg **165** in 1 ml THF und gibt bei 0°C unter Stickstoff 5 ml Methanol, 75 mg Certrichlorid (Heptahydrat) und nach 10 min 8 mg Natriumborhydrid zu. Es wird 30 min bei 0°C gerührt und anschließend mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequencht. Man extrahiert mit Essigester, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man nacheinander 60 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **166a** und 32 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **166b** als farblose Schäume erhält.

25 **166a:** ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,22 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,56 (m, 2H); 0,86 (s, 18H); 1,01 (d, 3H); 1,32 (s, 3H); 3,83 (m, 4H); 3,91 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,45 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)
166b: ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,22 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,56 (m, 2H); 0,86 (s, 18H); 1,01 (d, 3H); 1,32 (s, 3H); 3,82 (m, 4H); 3,85 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,30 (dd, 1H); 5,41 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

30 153. Man legt 300 mg Silicagel in 10 ml Dichlormethan vor und gibt unter Stickstoff 0,3 ml wässrige Oxalsäure-Lösung (10%) zu. Man röhrt 5 min bei Raumtemperatur und tropft dann 40 mg **166a** in 2 ml Dichlormethan hinzu. Es

wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, Natriumhydrogencarbonat zugegeben, abfiltriert und eingeengt, wobei 39 mg

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **167a**

5 als farbloser Schaum anfallen, die direkt weiter umgesetzt werden.

154. Man löst 38 mg **167a** in 5 ml THF, gibt 150 mg Tetrabutylammoniumfluorid (Hydrat) hinzu und röhrt unter Stickstoff für 12 h bei Raumtemperatur nach. Anschließend wird Natriumchlorid-Lösung zugegeben, mit Essigester extrahiert,

10 mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 9 mg der Titelverbindung **168a** als farbloser Schaum anfallen.

15 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,78 (m, 2H); 1,02 (d, 3H); 1,18 (m, 2H); 1,93 (s, 3H); 3,92 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,36 (dd, 1H); 5,58 (dd, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,31 (d, 1H)

155. Man setzt 32 mg **166b** analog 153. um, wobei man 24 mg

20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **167b** als farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

156. Man setzt 24 mg **167b** analog 154. um, wobei 6 mg der Titelverbindung **168b** als farbloser Schaum anfallen.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,77 (m, 2H); 1,03 (d, 3H); 1,20 (m, 2H); 1,93 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,45 (dd, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,31 (d, 1H)

30

Beispiel 26

157. (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-24-methoxy-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **169a** und (5Z,7E,22E)-

35 (1S,3R,24S)-25-Acetyl-24-methoxy-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **169b**

Man löst 58 mg **166a** in 5 ml Dichlormethan/Methanol (1:1), fügt 380 mg Dowex-Ionentauscher hinzu und röhrt 12 h unter Stickstoff bei Raumtemperatur. Es wird anschließend abfiltriert, das Filtrat mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an

5 Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 32 mg eines Diastereomerengemisches anfallen. Durch HPLC-Trennung erhält man dann nacheinander 11 mg der Titelverbindung **169b** und 13 mg der Titelverbindung **169a** als farblose Schäume.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **169a**: δ= 0,56 ppm (s, 3H); 0,72 (m, 2H); 1,07 (d, 3H); 1,15 (m, 2H); 1,97 (s, 3H); 3,19 (s, 3H); 3,39 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,12 (dd, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,55 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)
169b: δ= 0,56 ppm (s, 3H); 0,72 (m, 2H); 1,07 (d, 3H); 1,15 (m, 2H); 1,96 (s, 3H);
15 3,18 (s, 3H); 3,39 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,13 (dd, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,55 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

Beispiel 27

20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **175a** und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **175b**

25 158. Man setzt 700 mg des Ketons **156** mit 350 mg des Aldehydes **2** analog 149. um und erhält 490 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-22-hydroxy-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **170** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

30 159. Eine Lösung von 490 mg **170** wird analog 150. umgesetzt, wobei man 505 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **171** als farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

35

160. Man setzt 505 mg **171** analog 151. um, wobei 290 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **172** als farbloser Schaum anfallen.

5

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,06 ppm (s, 12H); 0,19 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,58 (m, 2H); 0,86 (s, 18H); 0,92 (t, 3H); 1,08 (d, 3H); 3,84 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,96 (d, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 6,64 (dd, 1H)

10

161. Man setzt 350 mg **172** analog 152. um und erhält nach Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 160 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **173a**

15

und 109 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **173b** als farblose Schäume.

20

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **173a**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,18 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,87 (s, 18H); 0,90 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,83 (m, 4H); 3,90 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,31 (dd, 1H); 5,43 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

25

173b: ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,17 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,87 (s, 18H); 0,90 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,84 (m, 4H); 3,85 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,30 (dd, 1H); 5,41 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

30

162. Man setzt 85 mg **173a** analog 153. um, wobei 59 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **174a** als farbloser Schaum anfallen, die direkt weiter umgesetzt werden.

35

163. Man setzt 59 mg **174a** analog 154. um, wobei 19 mg der Titelverbindung **175a** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,72 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 1,16 (m, 2H); 2,18 (t, 2H); 3,92 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

5 164. Man setzt 61 mg **173b** analog 153. um, wobei man 45 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **174b** als farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

10 165. Man setzt 45 mg **174b** analog 154. um, wobei 21 mg der Titelverbindung **175b** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,56 ppm (s, 3H); 0,72 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 1,15 (m, 2H); 2,20 (t, 2H); 3,92 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,46 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

20

Beispiel 28

166. (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **176a** und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **176b**

Man setzt 71 mg **173a** analog 157. um und erhält 21 mg der Titelverbindung **176b** und 18 mg der Titelverbindung **176a** als farblose Schäume.

30

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **173a**: δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,70 (m, 2H); 0,86 (t, 3H); 1,06 (d, 3H); 1,13 (m, 2H); 3,15 (s, 3H); 3,38 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,14 (dd, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,53 (dd, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

35 **173b**: δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,70 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 1,06 (d, 3H); 1,14 (m, 2H); 3,16 (s, 3H); 3,39 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,14 (dd, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,52 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 29

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-

5 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **182a** und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **182b**

167. Man setzt 100 mg des Ketons **158** mit 200 mg des Aldehydes **2** analog **149**.

10 um und erhält 120 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-22-hydroxy-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **177** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

15 168. Eine Lösung von 120 mg **177** wird analog **150** umgesetzt, wobei man 134 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **178** als farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

20 169. Man setzt 134 mg **178** analog **151**. um, wobei 72 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **179** als farbloser Schaum anfallen.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,18 (m, 2H); 0,56 (s, 3H); 0,57 (m, 2H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (t, 3H); 1,09 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,85 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,96 (d, 1H); 5,98 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 6,65 (dd, 1H)

30 170. Man setzt 70 mg **179** analog **152**. um und erhält nach Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 28 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **180a** und 35 29 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **180b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): 180a: δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,17 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 3,92 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,46 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,25 (d, 1H)

5 180b: ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,18 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,84 (m, 4H); 3,90 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,42 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,25 (d, 1H)

10 171. Man setzt 25 mg 180a analog 153. um, wobei 19 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol 181a als farbloser Schaum anfallen, die direkt weiter umgesetzt werden.

15 172. Man setzt 19 mg 181a analog 154. um, wobei 5 mg der Titelverbindung 182a als farbloser Schaum anfallen.

180b: ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,73 (m, 2H); 0,86 (t, 3H); 1,01 (d, 3H); 1,14 (m, 2H); 2,19 (t, 2H); 3,93 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

173. Man setzt 23 mg 180b analog 1534. um, wobei man 20 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol 181b als farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

174. Man setzt 20 mg 181b analog 1545. um, wobei 4,5 mg der Titelverbindung 182b als farbloser Schaum anfallen.

180b: ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,72 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 1,01 (d, 3H); 1,13 (m, 2H); 2,19 (t, 2H); 3,90 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,31 (dd, 1H); 5,45 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

Beispiel 30

35 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol 188a und (5Z,7E,22E)-

(1*S*,3*R*,24*S*)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24*a*,24*b*-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **188b**

175. Man setzt 180 mg des Ketons **160** mit 406 mg des Aldehydes **2** analog **149**.

5 um und erhält 195 mg (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-22-hydroxy-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24*a*,24*b*-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **183** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

10 176. Eine Lösung von 195 mg **183** wird analog **150** umgesetzt, wobei man 210 mg (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-22-Acetoxy-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24*a*,24*b*-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **184** als farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

15 177. Man setzt 210 mg **184** analog **151**. um, wobei 165 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24*a*,24*b*-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **185** als farbloser Schaum anfallen.

20 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,17 (m, 2H); 0,56 (s, 3H); 0,57 (m, 2H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 1,08 (d, 3H); 3,83 (m, 4H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,94 (d, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 6,64 (dd, 1H)

25 178. Man setzt 165 mg **185** analog **152**. um und erhält nach Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 46 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24*a*,24*b*-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **186a** und 35 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24*a*,24*b*-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **186b** als farblose Schäume.

30 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **186a**: δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,17 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 1,03 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 3,91 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,47 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,25 (d, 1H)

186b: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0,05 ppm (s, 12H); 0,17 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 3,88 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,30 (dd, 1H); 5,42 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

5

179. Man setzt 46 mg 186a analog 153. um, wobei 39 mg ($5Z,7E,22E$)- $(1S,3R,24R)$ -1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol 187a als farbloser Schaum anfallen, die direkt weiter umgesetzt werden.

10

180. Man setzt 39 mg 187a analog 154. um, wobei 11 mg der Titelverbindung 188a als farbloser Schaum anfallen.

15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0,54 ppm (s, 3H); 0,71 (m, 2H); 0,86 (t, 3H); 1,00 (d, 3H); 1,12 (m, 2H); 2,18 (t, 2H); 3,93 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,33 (d, 1H)

20

181. Man setzt 35 mg 186b analog 153. um, wobei man 27 mg ($5Z,7E,22E$)- $(1S,3R,24S)$ -1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol 187b als farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

25

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0,55 ppm (s, 3H); 0,72 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 1,01 (d, 3H); 1,15 (m, 2H); 2,19 (t, 2H); 3,92 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,46 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

30

Beispiel 31

($5Z,7E,22E$)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol 194a und ($5Z,7E,22E$)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol 194b

183. Man setzt 710 mg des Ketons **162** mit 573 mg des Aldehydes **2** analog **149**. um und erhält 580 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-22-hydroxy-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **189** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

184. Eine Lösung von 580 mg **189** wird analog **150**. umgesetzt, wobei man 603 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **190** als farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

185. Man setzt 603 mg **190** analog **151**. um, wobei 304 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **191** als farbloser Schaum anfallen.

1H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,19 (m, 2H); 0,57 (s, 3H); 0,59 (m, 2H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (t, 3H); 1,09 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,85 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,96 (d, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 6,66 (dd, 1H)

186. Man setzt 295 mg **191** analog **152**. um und erhält nach Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 130 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **192a** und 80 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **192b** als farblose Schäume.

1H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **192a**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,18 (m, 2H); 0,56 (s, 3H); 0,56 (m, 2H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (t, 3H); 1,04 (d, 3H); 3,86 (m, 4H); 3,93 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,86 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,26 (d, 1H)

192b: 1H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,18 (m, 2H); 0,55 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 1,03 (d, 3H); 3,84 (m, 4H); 3,89 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,85 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 5,31 (dd, 1H); 5,43 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

187. Man setzt 80 mg **192a** analog 153. um, wobei 64 mg (*5Z,7E,22E*)-
(*1S,3R,24R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxoheptyl)-26,27-
cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **193a** als
5 farbloser Schaum anfallen, die direkt weiter umgesetzt werden.

188. Man setzt 64 mg **193a** analog 154. um, wobei 21 mg der Titelverbindung
194a als farbloser Schaum anfallen.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,56 ppm (s, 3H); 0,71 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 1,01
(d, 3H); 1,14 (m, 2H); 2,20 (t, 2H); 3,93 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,95
(s, 1H); 5,27 (s, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

15 189. Man setzt 76 mg **192b** analog 153. um, wobei man 57 mg (*5Z,7E,22E*)-
(*1S,3R,24S*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxoheptyl)-26,27-
cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **193b** als
farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

20 1901. Man setzt 57 mg **193b** analog 154. um, wobei 17 mg der Titelverbindung
194b als farbloser Schaum anfallen.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,56 ppm (s, 3H); 0,73 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 1,01
(d, 3H); 1,15 (m, 2H); 2,19 (t, 2H); 3,91 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95
(s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,47 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

30 Synthese der Ausgangsmaterialien in der 25-Alkyl-Reihe

191. 2-(1-Ethylcyclopropyl)-2-methyl-1,3-dioxolan **195**

35 Man löst 500 mg des Olefins **8** in 15 ml Essigester, fügt 150 mg Platin(IV)oxid
hinzu und hydriert in einer Hydrierapparatur bis kein Wasserstoff mehr
aufgenommen wird. Nach Filtration engt man ein, wobei man 398 mg der
Titelverbindung **195** als farbloses Öl erhält, das direkt weiter umgesetzt wird.

192. 1-(1-Ethylcyclopropyl)-1-ethanon 196

Man löst 370 mg **195** in 15 ml Aceton und gibt bei Raumtemperatur unter

5 Stickstoff 1 ml 4 N Salzsäure hinzu. Es wird 1 h gerührt und anschließend mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung verdünnt. Nach Extraktion mit Ether, Trocknung über Natriumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels und Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan fallen 178 mg. der Titelverbindung **196** als farbloses Öl an.

10

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,77 ppm (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,18 (m, 2H); 1,64 (q, 2H); 2,03 (s, 3H)

193. 2-[1-(1-Butenyl)cyclopropyl]-2-methyl-1,3-dioxolan 197

15

Man löst 7,2 g Propyltriphenylphosphoniumbromid in 100 ml Diethylether und tropft unter Stickstoff bei Raumtemperatur 7,5 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan) zu. Man röhrt 1 h und gibt dann 2,34 g des Aldehydes **7** in 10 ml Diethylether zu. Es wird 1 h nachgerührt, mit Natriumchlorid-Lösung gequencht,

20

mit Essigester extrahiert, mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 1,8 g der Titelsubstanz **197** als farbloses Öl erhalten werden (nicht trennbares *E,Z*-Gemisch 1:3).

25

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): *E*-Isomer: δ= 0,50 ppm (m, 2H); 0,78 (m, 2H); 0,97 (t, 3H); 1,38 (s, 3H); 2,02 (q, 2H); 3,89 (m, 4H); 5,48 (dt, 1H); 5,80 (d, 1H)

Z-Isomer: δ= 0,47 ppm (m, 2H); 0,81 (m, 2H); 0,97 (t, 3H); 1,38 (s, 3H); 2,22 (q, 2H); 3,90 (m, 4H); 5,46 (dt, 1H); 5,60 (d, 1H)

30

194. 1-[1-(1-Butenyl)cyclopropyl]-1-ethanon 198

35

Man setzt 1,1 g **197** analog 192. um und erhält 740 mg der Titelverbindung **198** als farbloses Öl (nicht trennbares *E,Z*-Gemisch 1:3).

1H-NMR (300 MHz, CDCl₃): *E*-Isomer: δ= 0,98 ppm (t, 3H); 1,01 (m, 2H); 1,33 (m, 2H); 2,11 (q, 2H); 2,20 (s, 3H); 5,54 (dt, 1H); 6,01 (d, 1H)

Z-Isomer: δ= 0,88 ppm (m, 2H); 0,99 (t, 3H); 1,42 (m, 2H); 2,15 (q, 2H); 2,21 (s, 3H); 5,62 (dt, 1H); 5,71 (d, 1H)

5

195. 1-(1-Butylcyclopropyl)-1-ethanon 199

Man setzt 250 mg 198 analog 191 um und erhält 195 mg der Titelverbindung 199 als farbloses Öl.

10

1H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,75 ppm (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,18 (m, 2H); 1,32 (m, 2H); 1,59 (m, 2H); 2,02 (s, 3H)

196. 2-[1-(1-Hexenyl)cyclopropyl]-2-methyl-1,3-dioxolan 200

15

Man setzt 2,07 g Pentyltrifenyphosphoniumbromid und 600 mg des Aldehydes 7 analog 193. um und erhält 567 mg der Titelsubstanz 200 als farbloses Öl (nicht trennbares *E,Z*-Gemisch 8:1).

20

1H-NMR (300 MHz, CDCl₃): *E*-Isomer (Hauptdiastereomer): δ= 0,52 ppm (m, 2H); 0,78 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,40 (s, 3H); 2,00 (q, 2H); 3,90 (m, 4H); 5,42 (dt, 1H); 5,82 (d, 1H)

197. 1-(1-Hexylcyclopropyl)-2-methyl-1,3-dioxolan 201

25

Man setzt 250 mg 200 analog 191. um und erhält 243 mg der Titelverbindung 201 als farbloses Öl.

30

1H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,25 ppm (m, 2H); 0,58 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 1,28 (m, 8H); 1,39 (s, 3H); 1,48 (m, 2H); 3,88 (m, 4H)

198. 1-(1-Hexylcyclopropyl)-1-ethanon 202

35

Man setzt 330 mg 201 analog 192. um und erhält 181 mg der Titelverbindung 202 als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,75 ppm (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,18 (m, 2H); 1,28 (m, 8H); 1,58 (m, 2H); 2,02 (s, 3H)

5 199. 2-[1-(1-Heptenyl)cyclopropyl]-2-methyl-1,3-dioxolan **203**

Man setzt 1,93 g Hexyltriphenylphosphoniumbromid und 900 mg des Aldehydes **7** analog 193. um und erhält 879 mg der Titelsubstanz **203** als farbloses Öl (nicht trennbares *E,Z*-Gemisch 1:3).

10

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): *E*-Isomer: δ= 0,52 ppm (m, 2H); 0,78 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,40 (6H); 1,41 (s, 3H); 2,02 (q, 2H); 3,90 (m, 4H); 5,43 (dt, 1H); 5,80 (d, 1H)

Z-Isomer: δ= 0,47 ppm (m, 2H); 0,82 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,40 (m, 6H); 2,20 (q, 2H); 3,91 (m, 4H); 5,47 (dt, 1H); 5,61 (d, 1H)

15

200. 1-(1-Heptylcyclopropyl)-2-methyl-1,3-dioxolan **204**

Man setzt 550 mg **203** analog 191. um und erhält 450 mg der Titelverbindung **204**

20

als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,28 ppm (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,28 (m, 10H); 1,40 (s, 3H); 1,48 (m, 2H); 3,90 (m, 4H)

25

201. 1-(1-Heptylcyclopropyl)-1-ethanon **205**

Man setzt 445 mg **204** analog 192. um und erhält 307 mg der Titelverbindung **205** als farbloses Öl.

30

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,75 ppm (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,18 (m, 2H); 1,28 (m, 10H); 1,58 (m, 2H); 2,02 (s, 3H)

35

202. (Z)-2-Methyl-2-[1-(1-octenyl)cyclopropyl]-1,3-dioxolan **206**

- 100 -

Man setzt 4,87 g Heptyltriphenylphosphoniumbromid und 1,25 g des Aldehydes 7 analog 193. um und erhält 978 mg der Titelsubstanz 206 als farbloses Öl (nur Z-Isomer).

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,48 ppm (m, 2H); 0,81 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,29 (8H); 1,40 (s, 3H); 2,02 (m, 2H); 3,92 (m, 4H); 5,48 (dt, 1H); 5,62 (d, 1H)

203. 2-Methyl-1-(1-octylcyclopropyl)-1,3-dioxolan 207

10 Man setzt 400 mg 206 analog 191. um und erhält 390 mg der Titelverbindung 207 als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,28 ppm (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,28 (m, 12H); 1,39 (s, 3H); 1,48 (m, 2H); 3,90 (m, 4H)

15 **204. 1-(1-Octylcyclopropyl)-1-ethanon 208**

Man setzt 390 mg 207 analog 192. um und erhält 250 mg der Titelverbindung 208 als farbloses Öl.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ = 0,77 ppm (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,18 (m, 2H); 1,28 (m, 12H); 1,58 (m, 2H); 2,02 (s, 3H)

205. 1-[1-(1-Octenyl)cyclopropyl]-1-ethanon 209

25 Man setzt 330 mg 206 analog 192. um und erhält 270 mg der Titelverbindung 209 als farbloses Öl.

30 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,90 ppm (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,18 (m, 2H); 1,30 (m, 8H); 1,44 (m, 2H); 2,10 (q, 2H); 2,22 (s, 3H); 5,64 (dt, 1H); 5,74 (d, 1H)

35

Beispiel 32

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **214a** und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **214b**

5

206. Man setzt 129 mg **196** mit 286 mg des Aldehydes **2** analog **149**. um und erhält 187 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-ethyl-22-hydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **210** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

10

207. Man setzt 170 mg **210** analog **150**. um und erhält 151 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **211** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

15

208. Man setzt 151 mg **211** analog **151**. um und erhält 110 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **212** als farblosen Schaum.

20

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,54 (s, 3H); 0,73 (m, 2H); 0,87 (s, 18H); 0,92 (m, 2H); 0,93 (t, 3H); 1,05 (d, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,11 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,70 (dd, 1H)

25

209. Man setzt 110 mg **212** analog **152**. um und erhält nach Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 42 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **213a** und 25 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **213b** als farblose Schäume.

30

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **213a**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,25 (m, 2H); 0,42 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,85 (t, 3H); 0,86 (s, 18H); 1,02 (d, 3H); 3,80 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

35

213b: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,25 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,85 (t, 3H); 0,85 (s, 18H); 1,03 (d, 3H); 3,78 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,45 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

210. Man setzt 42 mg **213a** analog 154. um und erhält 18 mg der Titelverbindung **214a** als farblosen Schaum.

⁵ ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ= 0,29 ppm (m, 2H); 0,42 (m, 2H); 0,57 (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 1,03 (d, 3H); 3,81 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

211. Man setzt 25 mg **213b** analog 154. um und erhält 9,5 mg der Titelverbindung **214b** als farblosen Schaum.

¹⁰

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ= 0,27 ppm (m, 2H); 0,44 (m, 2H); 0,57 (s, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,79 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

¹⁵

Beispiel 33

[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **220b**, [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **221a** und [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **221b**

²⁰

212. Man setzt 460 mg **198** mit 573 mg des Aldehydes **2** analog 149. um und erhält 546 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-butenyl)-22-hydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **215** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

²⁵

213. Man setzt 275 mg **215** analog 150. um und erhält 265 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **216** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

³⁰

214. Man setzt 265 mg **216** analog 151. um und erhält 214 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **217** als farblosen Schaum (E:Z-Gemisch 1:3).

³⁵

215. Man setzt 214 mg 217 analog 152. um und erhält nach Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 31 mg [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **218b**, 27 mg

5 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **219a** und 22 mg [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **219b** als farblose Schäume.

10

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **218b**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,93 (t, 3H); 1,01 (d, 3H); 3,49 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 5,42 (m, 2H); 5,49 (m, 2H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

219a: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,87 (s, 18H); 0,94 (t, 3H); 1,03 (d, 3H); 3,60 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 5,40 (dt, 1H); 5,46 (m, 2H); 5,59 (d, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

219b: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,87 (s, 18H); 0,95 (t, 3H); 1,01 (d, 3H); 3,48 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 5,41 (m, 2H); 5,50 (m, 2H); 6,01 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

20

216. Man setzt 17 mg **218b** analog 154. um und erhält 7 mg der Titelverbindung **220b** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,42 ppm (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,56 (m, 2H); 0,94

25 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,49 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,41 (m, 2H); 5,45 (m, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,33 (d, 1H)

217. Man setzt 27 mg **219a** analog 154. um und erhält 11 mg der Titelverbindung **221a** als farblosen Schaum.

30

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,44 ppm (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,57 (m, 2H); 0,97 (t, 3H); 1,03 (d, 3H); 3,59 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,45 (m, 3H); 5,58 (d, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

35 218. Man setzt 22 mg **219b** analog 154. um und erhält 8 mg der Titelverbindung **221b** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ= 0,45 ppm (m, 2H); 0,55 (s, 3H); 0,58 (m, 2H); 0,97 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,49 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,42 (m, 2H); 5,50 (m, 2H); 6,01 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

⁵ Beispiel 34

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **226a** und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **226b**

¹⁰ 219. Man setzt 195 mg **199** mit 400 mg des Aldehydes **2** analog **149**. um und erhält 275 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-butyl-22-hydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **222** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

¹⁵ 220. Man setzt 275 mg **222** analog **150**. um und erhält 245 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **223** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

²⁰ 221. Man setzt 245 mg **223** analog **151**. um und erhält 214 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **224** als farblosen Schaum.

²⁵ 222. Man setzt 214 mg **224** analog **152**. um und erhält nach Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 80 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **225a** und 41 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **225b** als farblose Schäume.

³⁵ ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **225a**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,25 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,86 (t, 3H); 0,86 (s, 18H); 1,03 (d, 3H); 3,79 (m, 1H); 4,17 (m,

1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

225b: $\delta = 0,03$ ppm (s, 12H); 0,24 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,86 (t, 3H); 0,87 (s, 18H); 1,03 (d, 3H); 3,77 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H);

5 5,16 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,45 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

223. Man setzt 80 mg **225a** analog 154. um und erhält 37 mg der Titelverbindung **226a** als farblosen Schaum.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 0,28$ ppm (m, 2H); 0,44 (m, 2H); 0,58 (s, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,03 (d, 3H); 3,79 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,37 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

15 224. Man setzt 41 mg **225b** analog 154. um und erhält 17 mg der Titelverbindung **226b** als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 0,26$ ppm (m, 2H); 0,44 (m, 2H); 0,58 (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,78 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,97 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

20

Beispiel 35

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **231a** und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Hexyl-26,27-cyclo-

25 9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **231b**

225. Man setzt 120 mg **202** mit 287 mg des Aldehydes **2** analog 149. um und erhält 256 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-hexyl-22-hydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **227** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

226. Man setzt 256 mg **227** analog 150. um und erhält 234 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **228** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

227. Man setzt 234 mg **228** analog 151. um und erhält 104 mg (*5Z,7E,22E*)-(1*S,3R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **229** als farblosen Schaum.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0,05 ppm (s, 12H); 0,56 (s, 3H); 0,74 (m, 2H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 0,93 (m, 2H); 1,08 (d, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,85 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,15 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,73 (dd, 1H)

228. Man setzt 104 mg **229** analog 1523. um und erhält nach Chromatographie an 10 Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 37 mg (*5Z,7E,22E*)-(1*S,3R,24S*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **230a** und 35 mg (*5Z,7E,22E*)-(1*S,3R,24R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **230b** als farblose Schäume.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): **230a**: δ = 0,04 ppm (s, 12H); 0,24 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 0,87 (s, 18H); 1,02 (d, 3H); 3,77 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

20 **230b**: δ = 0,04 ppm (s, 12H); 0,23 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 0,87 (s, 18H); 1,03 (d, 3H); 3,75 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,46 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

229. Man setzt 37 mg **230a** analog 154. um und erhält 17 mg der Titelverbindung 25 **231a** als farblosen Schaum.

1 H-NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ = 0,28 ppm (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,58 (s, 3H); 0,90 (t, 3H); 1,04 (d, 3H); 3,80 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

30 230. Man setzt 31 mg **230b** analog 154. um und erhält 10 mg der Titelverbindung **231b** als farblosen Schaum.

1 H-NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ = 0,28 ppm (m, 2H); 0,46 (m, 2H); 0,59 (s, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,04 (d, 3H); 3,79 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,97 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,37 (d, 1H)

Beispiel 36

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Heptyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-

5 5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **236a** und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Heptyl-
26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **236b**

231. Man setzt 300 mg **205** mit 573 mg des Aldehydes **2** analog 149. um und erhält 556 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-heptyl-22-hydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **232** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

232. Man setzt 305 mg **232** analog 150. um und erhält 278 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-heptyl-26,27-cyclo-
15 9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **233** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

233. Man setzt 278 mg **233** analog 151. um und erhält 203 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-heptyl-26,27-cyclo-9,10-
20 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **234** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,57 (s, 3H); 0,74 (m, 2H);
0,89 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 0,94 (m, 2H); 1,09 (d, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H);
4,87 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,14 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,75 (dd, 1H)

25 234. Man setzt 200 mg **234** analog 152. um und erhält nach Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 80 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-heptyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **235a** und 38 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-heptyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **235b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **235a**: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,24 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,86 (t, 3H); 0,86 (s, 18H); 1,02 (d, 3H); 3,75 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

235b: $\delta = 0,04$ ppm (s, 12H); 0,24 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 0,87 (s, 18H); 1,03 (d, 3H); 3,76 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,45 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

235. Man setzt 75 mg **235a** analog 154. um und erhält 51 mg der Titelverbindung

5 **236a** als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 0,26$ ppm (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,56 (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,78 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

10

236. Man setzt 33 mg **235b** analog 154. um und erhält 17 mg der Titelverbindung

15 **236b** als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 0,26$ ppm (m, 2H); 0,44 (m, 2H); 0,56 (s, 3H); 0,87

15 (t, 3H); 1,03 (d, 3H); 3,76 (d, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,45 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 37

20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **241a** und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **241b**

25 237. Man setzt 250 mg **208** mit 500 mg des Aldehydes **2** analog 149. um und erhält 432 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-22-hydroxy-25-octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **237** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

30 238. Man setzt 380 mg **237** analog 150. um und erhält 356 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **238** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

35 239. Man setzt 356 mg **238** analog 151. um und erhält 310 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **239** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,57 (s, 3H); 0,74 (m, 2H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 0,93 (m, 2H); 1,09 (d, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,87 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,14 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,76 (dd, 1H)

240. Man setzt 310 mg **239** analog 152. um und erhält nach Chromatographie an

5 Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 130 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **240a** und 53 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **240b** als farblose Schäume.

10

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **240a**: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,24 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,55 (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 0,88 (s, 18H); 1,04 (d, 3H); 3,79 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,86 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 5,36 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,25 (d, 1H)

15

240b: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,24 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,56 (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 0,89 (s, 18H); 1,05 (d, 3H); 3,78 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,25 (d, 1H)

20

241. Man setzt 130 mg **240a** analog 154. um und erhält 67 mg der Titelverbindung **241a** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ= 0,28 ppm (m, 2H); 0,45 (m, 2H); 0,57 (s, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,04 (d, 3H); 3,79 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,97 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,36 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

25

242. Man setzt 53 mg **240b** analog 154. um und erhält 16 mg der Titelverbindung **241b** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ= 0,28 ppm (m, 2H); 0,47 (m, 2H); 0,57 (s, 3H); 0,89

30 (t, 3H); 1,05 (d, 3H); 3,79 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,37 (d, 1H)

Beispiel 38

35 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **246a** und [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **246b**

243. Man setzt 250 mg **209** mit 573 mg des Aldehydes **2** analog 149. um und erhält 550 mg [5Z,7E,25(Z)]-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-22-hydroxy-25-(1-octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on

5 **242** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

244. Man setzt 540 mg **242** analog 150. um und erhält 476 mg [5Z,7E,25(Z)]-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **243** als farblosen Schaum,

10 der direkt weiter umgesetzt wird.

245. Man setzt 476 mg **243** analog 151. um und erhält 323 mg [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **244** als farblosen Schaum.

15

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,06 ppm (s, 12H); 0,57 (s, 3H); 0,74 (m, 2H); 0,89 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 0,93 (m, 2H); 1,09 (d, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,54 (d, 1H); 6,72 (dd, 1H)

20

246. Man setzt 320 mg **244** analog 152. um und erhält nach Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 128 mg **245a** und 68 mg [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **245b** als farblose Schäume.

25

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **245a**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,24 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,86 (t, 3H); 0,87 (s, 18H); 1,02 (d, 3H); 3,50 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,85 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,42 (m, 2H); 5,50 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

30

245b: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,24 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 0,87 (s, 18H); 1,03 (d, 3H); 3,48 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 5,39 (m, 2H); 5,51 (m, 2H); 6,01 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

35

247. Man setzt 48 mg **245a** analog 154. um und erhält 26 mg der Titelverbindung **246a** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ= 0,55 ppm (m, 2H); 0,58 (s, 3H); 0,69 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,04 (d, 3H); 3,53 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,98 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,47 (m, 2H); 5,52 (m, 2H); 6,01 (d, 1H); 6,37 (d, 1H)

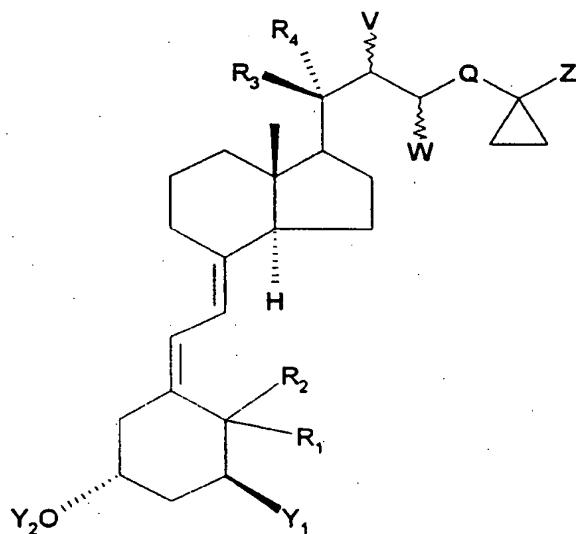
5

248. Man setzt 40 mg **245b** analog 154. um und erhält 16 mg der Titelverbindung **246b** als farblosen Schaum.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ= 0,54 ppm (m, 2H); 0,59 (s, 3H); 0,68 (s, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,04 (d, 3H); 3,50 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,97 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,40 (m, 2H); 5,51 (m, 2H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

Patentansprüche

1. Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I,



5 worin

Y_1 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Gruppe $-OCOR_8$, worin

R_8 ein aliphatischer oder aromatischer Rest mit 1 bis 12 C-Atomen ist,

10 Y_2 ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe $-(CO)R_9$, worin

R_9 ein aliphatischer oder aromatischer Rest mit 1 bis 12 C-Atomen ist,

R_1 und R_2 je ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine exocyclische Methylengruppe,

15 R_3 und R_4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Chlor- oder Fluoratom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gemeinsam eine Methylengruppe oder gemeinsam mit dem quartären Kohlenstoffatom 20 einen 3-7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring,

V und W zusammen eine *E*-Doppelbindung oder V eine Hydroxylgruppe und W ein Wasserstoffatom,

Q eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffeinheit mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die an beliebigen Positionen α - oder β -Hydroxylgruppen, die ihrerseits verethert oder verestert sein können, die Ketogruppen, Aminogruppen oder Halogenatome aufweisen kann,

5 Z einen gerad- oder verzweigtkettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, der an beliebigen Positionen Ketogruppen, α - oder β -Hydroxylgruppen, welche ihrerseits verethert oder verestert sein können, der Aminogruppen, Fluor-, Chlor-, Bromatome aufweisen kann,

10 bedeutet.

15 2. Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Q eine unsubstituierte, unverzweigte Alkyleneinheit mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und Z einen geradkettigen 1-Oxoalkylrest bedeutet.

3. Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Q eine $-\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ und Z einen geradkettigen 1-Oxoalkylrest bedeutet.

20 4. Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Q eine Hydroxymethylgruppe und Z eine geradkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe bedeutet.

5. Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, nämlich
25 $(5Z,7E,22E)-(1S,3R)\text{-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-}$
 $5,7,10(19),22\text{-tetraen-1,3-diol,}$
 $(5Z,7E,22E)-(1S,3R)\text{-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-}$
 $5,7,10(19),22\text{-tetraen-1,3-diol,}$
 $(5Z,7E,22E)-(1S,3R)\text{-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-}$
30 $5,7,10(19),22\text{-tetraen-1,3-diol,}$
 $(5Z,7E,22E)-(1S,3R)\text{-25-(1-Oxpentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-}$

5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxoctyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-
trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
15 5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
20 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
25 5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
30 (5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
35 5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoctyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxoctyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

5 (5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

10 (5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxpentyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxoctyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

35 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-

secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
5 secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
10 (5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
15 (5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
20 (5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
25 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
35 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
10 9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxoctyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxoctyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
20 9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-24-methoxy-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-24-methoxy-26,27-cyclo-24a,24b-
30 dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxopropyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxopropyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
35 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-

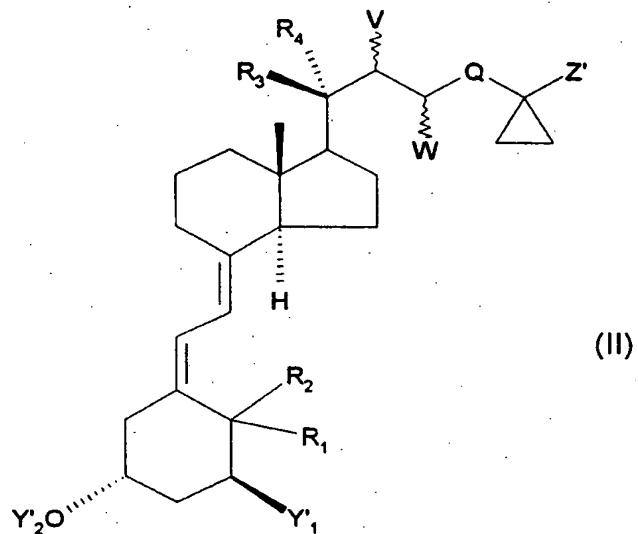
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-
5 24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-
15 24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxononyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxononyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxodecyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxodecyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Methyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Methyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Propyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
35 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Propyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Pentyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Pentyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
10 5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Heptyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Heptyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
20 5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Nonyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Nonyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Decyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Decyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Ethylen-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
30 5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Ethylen-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Propenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
35 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Propenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-

secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Pentenyl)-26,27-cyclo-9,10-
5 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Pentenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
10 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
15 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
20 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Nonenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
25 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Nonenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Decenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
30 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Decenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Propenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
35 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Propenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
40 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Pentenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Pentenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secococholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secococholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
5 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secococholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secococholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secococholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
10 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secococholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secococholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
15 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Nonenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secococholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Nonenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secococholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Decenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secococholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
20 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Decenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secococholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol.

6. Verfahren zur Herstellung der Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I,
wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel II



5

worin Y'_1 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine geschützte Hydroxylgruppe und Y'_2 eine Hydroxyschutzgruppe bedeuten,
durch gleichzeitige oder sukzessive Abspaltung der Hydroxy- sowie
Ketoschutzgruppen und gegebenenfalls durch partielle oder vollständige
10 Veresterung der freien Hydroxylgruppen in die Verbindung der allgemeinen
Formel I überführt wird.

7. Verwendung der Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I zur
Herstellung von Arzneimitteln.

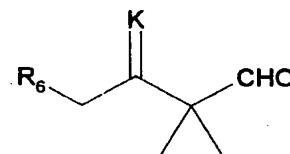
8. Verwendung der Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I nach
15 Anspruch 7 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von
hyperproliferativen Hauterkrankungen, Pruritus, Tumorerkrankungen,
Präkanzerosen, Störungen des Immunsystems, entzündliche
Erkrankungen, rheumatoide Arthritis, Asthma, Autoimmunerkrankungen,
20 Multiple Sklerose, Diabetes Mellitus, AIDS sowie Abstoßungsreaktionen
bei autologen, allogenem oder xenogenen Transplantaten.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel weiterhin mit anderen immunsuppressiv wirksamen Stoffen wie Cyclosporin A, FK 506, Rapamycin und Anti-CD 4-Antikörper kombiniert werden.

5 10. Verwendung der Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 7 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von atrophischer Haut-oder Wundheilung, der Therapie von sekundären Hyperparathyroidismus, renaler Osteodystrophie sowie seniler und postmenopausaler Osteoporose, Diabetes mellitus Typ II und der Therapie von degenerativen Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems sowie auch der Regulation des Haarwachstums.

15 11. Verwendung von Vitamin D-Derivaten der allgemeinen Formel I nach Anspruch 7, die die Wirkung von Calcitriol in HL 60 - Zellen antagonisieren, zur Therapie von Hypercalcämien oder granulomatösen Erkrankungen, von paraneoplastischer Hypercalcämie, von Hypercalcämie bei Hyperparathyroidismus, zur männlichen und weiblichen Fertilitätskontrolle oder als Immunstimulanten sowie bei Hirsutismus, zur Therapie und Prophylaxe der Arteriosklerose und zur Therapie von entzündlichen Erkrankungen.

20 12. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel XII innerhalb der Herstellung der Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1:



worin

25 R6 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 11 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom und K eine Ketoschutzgruppe bedeutet.

13. Zwischenprodukt nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß K für 1,3-Dioxolan, 1,3-Dioxan, 5,5-Dimethyl-1,3-dioxan oder ein Dialkoxyketal steht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/06159

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07C401/00 A61K31/59

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 00242 A (SCHERING AG) 3 January 1997 cited in the application See example 43c	12,13
A	see claims 1-3,5-7	1-4,6-8, 10,11
A	WO 87 00834 A (LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD) 12 February 1987 cited in the application see claims 1-5,8,10-14	1,4,6-8
A	WO 89 10351 A (LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD) 2 November 1989 see table 2, compound 34; claims 1, 4-8	1,7-9

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents :**

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 February 1999

Date of mailing of the international search report

18/02/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Amsterdam, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte lational Application No

PCT/EP 98/06159

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9700242	A 03-01-1997	AU 5693096 A		15-01-1997
		CA 2224440 A		03-01-1997
		CZ 9704031 A		15-07-1998
		EP 0832063 A		01-04-1998
		HU 9801059 A		28-08-1998
		NO 975852 A		16-02-1998
WO 8700834	A 12-02-1987	AU 603340 B		15-11-1990
		AU 6196186 A		05-03-1987
		CA 1307288 A		08-09-1992
		DK 142987 A		20-03-1987
		EP 0227826 A		08-07-1987
		GR 862029 A		24-12-1986
		HK 63492 A		28-08-1992
		IE 58545 B		06-10-1993
		JP 7100685 B		01-11-1995
		JP 63500661 T		10-03-1988
		KR 9410767 B		11-11-1994
		PT 83119 B		30-03-1989
		US 4866048 A		12-09-1989
WO 8910351	A 02-11-1989	AU 614372 B		29-08-1991
		AU 3544389 A		24-11-1989
		DE 68907483 T		21-10-1993
		DK 242690 A		08-10-1990
		EP 0412110 A		13-02-1991
		IE 62065 B		14-12-1994
		JP 2711161 B		10-02-1998
		JP 3504377 T		26-09-1991
		US 5206229 A		27-04-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/06159

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07C401/00 A61K31/59

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 00242 A (SCHERING AG) 3. Januar 1997 in der Anmeldung erwähnt siehe Beispiel 43c siehe Ansprüche 1-3,5-7	12,13
A	-----	1-4,6-8, 10,11
A	WO 87 00834 A (LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD) 12. Februar 1987 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1-5,8,10-14	1,4,6-8
A	WO 89 10351 A (LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD) 2. November 1989 siehe Tabelle 2, Verbindung 34; Ansprüche 1, 4-8	1,7-9

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum; aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10. Februar 1999

18/02/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Amsterdam, L

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/06159

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9700242 A	03-01-1997	AU	5693096 A	15-01-1997
		CA	2224440 A	03-01-1997
		CZ	9704031 A	15-07-1998
		EP	0832063 A	01-04-1998
		HU	9801059 A	28-08-1998
		NO	975852 A	16-02-1998
WO 8700834 A	12-02-1987	AU	603340 B	15-11-1990
		AU	6196186 A	05-03-1987
		CA	1307288 A	08-09-1992
		DK	142987 A	20-03-1987
		EP	0227826 A	08-07-1987
		GR	862029 A	24-12-1986
		HK	63492 A	28-08-1992
		IE	58545 B	06-10-1993
		JP	7100685 B	01-11-1995
		JP	63500661 T	10-03-1988
		KR	9410767 B	11-11-1994
		PT	83119 B	30-03-1989
		US	4866048 A	12-09-1989
WO 8910351 A	02-11-1989	AU	614372 B	29-08-1991
		AU	3544389 A	24-11-1989
		DE	68907483 T	21-10-1993
		DK	242690 A	08-10-1990
		EP	0412110 A	13-02-1991
		IE	62065 B	14-12-1994
		JP	2711161 B	10-02-1998
		JP	3504377 T	26-09-1991
		US	5206229 A	27-04-1993